

Aus: Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. Hanfried Helmchen

**In vitro- und in vivo-Untersuchungen
zur Kinetik und klinischen Wirksamkeit
von Lithium-Aspartat im Vergleich
zu anderen Lithium-Salzen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin
vorgelegt von

Michael Imiela
Berlin

Erscheinungsjahr
1984

Aus: Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. Hanfried Helmchen

**In vitro- und in vivo-Untersuchungen
zur Kinetik und klinischen Wirksamkeit
von Lithium-Aspartat im Vergleich
zu anderen Lithium-Salzen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin
vorgelegt von

Michael Imiela
Berlin

Erscheinungsjahr
1984

Referent: Prof. Dr. B. Müller-Oerlinghausen

Korreferent: Prof. Dr. Th. Günther

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität
Berlin

Promoviert am 5. November 1984

1.	Einleitung	11
1.1	Entdeckung und Verbreitung der Lithium-Prophylaxe	11
1.2	Handelspräparate und ihre Dosierung	11
1.3	Pharmakokinetik von Lithium-Salzen	12
1.3.1	Erythrozyten als Modell für Nervenzellen	13
1.3.2	Lithium-Kinetik bei Erythrozyten	13
1.4	Klinische Wirkungen der Lithium-Prophylaxe	13
1.4.1	Erwünschte Wirkungen	13
1.4.2	Unerwünschte Nebenwirkungen	13
1.4.2.1	Niere	15
1.4.2.2	Körpergewicht	16
1.4.2.3	Feinmotorik	16
1.4.2.4	Schilddrüse	16
1.4.2.5	Gastrointestinaltrakt	16
1.4.2.6	Flüssigkeitsaufnahme	16
1.4.3	Lithium-Intoxikation	17
1.5	Bestimmungsmethoden	17
1.6	Zur Kinetik und klinischen Bedeutung verschiedener Lithium-Salze	18
1.6.1	Lithium-Karbonat, Lithium-Sulfat, Lithium-Citrat, Lithium-Acetat, Lithium-Orotat	18
1.6.2	Lithium-Aspartat	18
2.	Methodik	24
2.1	In vitro-Untersuchungen	24
2.2	In vivo-Untersuchungen	25
2.2.1	Auswahl der Patientinnen	25
2.2.2	Charakterisierung der Patientinnen	26
2.2.3	Ablauf der Längsschnittuntersuchungen	26
2.2.3.1	50% Lithium-Aspartat	27
2.2.3.2	100% Lithium-Aspartat	27
2.2.3.3	Kontrollperiode 100% Lithium-Sulfat	27
2.2.4	Erhobene Meßgrößen	27
2.2.4.1	Biochemische Parameter	27
2.2.4.2	Psychophysiologische Parameter	27
2.2.4.3	Psychopathologische und somatische Befunde	28
2.2.4.4	Psychologische Parameter	29
2.2.4.5	Zusatzuntersuchungen	29
2.2.4.6	Statistische Auswertung	29
3.	Ergebnisse	30
3.1	Ergebnisse der in vitro-Untersuchungen	30
3.2	Ergebnisse der in vivo-Untersuchungen	33
3.2.1	Verlaufsdarstellung der einzelnen Patientinnen	33
3.2.1.1	Patientin 1	33
3.2.1.2	Patientin 2	34
3.2.1.3	Patientin 3	34

3.2.1.4	Patientin 4	34
3.2.1.5	Patientin 5	35
3.2.1.6	Patientin 6	35
3.2.1.7	Patientin 7	35
3.2.2	Mittelwerte der intraindividuellen Veränderungen bei den Medikationsumstellungen	37
4.	Diskussion	51
5.	Zusammenfassung	56
6.	Literatur	58
7.	Anhang	65



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. Einleitung

1.1 Entdeckung und Verbreitung der Lithium-Prophylaxe

Lithium-Salze wurden seit 1850 mit den verschiedensten Indikationen, so bei Gelenkerkrankungen, bei Diabetes mellitus und bei Nierensteinleiden eingesetzt. Die therapeutischen Erfolge blieben aus. 1949 jedoch wurde von CADE die Wirksamkeit von Lithium bei psychotischen Erregungszuständen beschrieben. Nachdem 1954 durch SCHOU et al. diese Befunde bei manischen Patienten bestätigt wurden, veröffentlichten BAASTRUP und SCHOU Ergebnisse, die eine prophylaktische Wirksamkeit von Lithium bei manisch-depressiven Patienten belegten. Die prophylaktische Wirksamkeit gegen manische und depressive Rezidive bei manisch-depressiven Erkrankungen ist erwiesen (DAVIS, 1976). Lithium wird seither in großem Umfang verwendet; Statistiken aus den skandinavischen Ländern, Großbritannien und den USA gehen davon aus, daß etwa 0,1 bis 0,2% der Bevölkerung mit Lithium behandelt wird (SCHOU, 1983).*

1.2 Handelspräparate und ihre Dosierung

In der Bundesrepublik Deutschland wird Lithium als Carbonat, Sulfat, Acetat und Aspartat eingesetzt (Tab. 1).

Die Dosierung erfolgt ausschließlich auf der Basis regelmäßiger Lithium-Serumspiegel-Bestimmungen. Man strebt einen prophylaktischen Kernbereich mit Serumspiegeln zwischen 0,6 und 0,8 mmol/l an (MÜHLBAUER und MÜLLER-OERLINGHAUSEN, 1982). Bei gesunden Versuchspersonen treten Lithium-Effekte schon bei Serumkonzentrationen von 0,5 mmol/l (KROPF und MÜLLER-OERLINGHAUSEN, 1979) auf. Die geringe therapeutische Breite und die damit verbundene Gefahr von Intoxikationen, aber auch die einfache Nachweisbarkeit von Lithium stimulierte schon bald detaillierte Untersuchungen zur Pharmakokinetik (TRAUTNER, 1955).

*

Das Morbiditätsrisiko bei affektiven Psychosen beträgt 0,4 bis 1 % der Bevölkerung (ZERBIN-RÜDIN, 1969). KÖNIG und SCHNEIDER gingen in ihrer 1981 veröffentlichten Publikation für Österreich von 2830 mit Lithium behandelten Patienten aus, entsprechend 4 bis 9% der Patienten mit affektiven Psychosen.

Tabelle 1 In deutschsprachigen Ländern erhältliche Lithium-Präparate (nach SCHOU, 1980)

<i>Name</i>	<i>Hersteller</i>	<i>Lithium-Salz</i>	<i>Menge (des Salzes) (mg/Tabl.)</i>	<i>Menge (an Lithium) (mmol/Tabl.)</i>	<i>Tablettenart</i>
Hypnorex	Chodel, D	Karbonat	400	10,8	Retard
Lithiofor	Vifor S.A., CH	Sulfat	660	12,0	Retard
Lithium-Aspartat	Köhler Chemie, D	Aspartat	500	3,2	Normal
Lithium-Carbonicum	Vifor S.A., CH	Karbonat	250	6,8	Normal
Lithium-Duriles	Astra, D	Sulfat	330	6,0	Retard
Lithium-Scharffenberg	Scharffenberg, DDR	Karbonat	300	8,1	Normal
Neurolepsin	Kwizda, A	Karbonat	300	8,1	Normal
Quilonorm	Smith Kline, Dauelsberg, D	Acetat (wasserfrei)	536	8,1	Normal
Quilonorm Retard	Smith Kline, Dauelsberg, D	Karbonat	450	12,2	Retard
Quilonum	Smith Kline, Dauelsberg, D	Acetat (wasserfrei)	536	8,1	Normal
Quilonum Retard	Smith Kline, Dauelsberg, D	Karbonat	450	12,2	Retard

1.3 Pharmakokinetik von Lithium-Salzen

Lithium-Salze in wässriger Lösung werden nach oraler Gabe aus dem Magen-Darm-Trakt schnell (Halbwertszeit 15 Minuten) und zu über 99 % resorbiert. Die maximale Lithium-Serumkonzentration stellt sich nach 30 Minuten bis 1 Stunde ein.

Bei einfachen Tabletten liegt das Resorptionsmaximum bei 1 Stunde, bei Retard-Präparaten kommt es zu einem sehr viel flacheren Kurvenverlauf mit maximalen Serumspiegeln nach etwa 4 Stunden (GREIL, 1981). Die Verteilungscharakteristik entspricht einem offenen Zweikompartmentensystem. Lithium dringt aus dem Extrazellulärraum unterschiedlich schnell in verschiedene Gewebe ein; nach intravenöser Gabe findet sich nach 15 Minuten eine maximale Lithium-Gewebekonzentration in der Niere, nach 1 Stunde in der Leber, nach 3 Stunden im Knochen und nach 4 Stunden im Muskel (SCHOU, 1958). In den Liquor dringt Lithium langsam ein. Erst 4 Stunden nach oraler Gabe stellt sich die maximale Lithium-Konzentration ein. Sie ist genau so groß, wie die Lithium-Konzentration in grauer und weißer Hirnsubstanz. Die Verzögerung wird mit der Blut-Hirn-Schranke erklärt (TERHAAG et al., 1978). Lithium wird nicht an Plasmaproteine gebunden und nicht metabolisiert.

Mehr als 98 % des resorbierten Lithiums wird renal ausgeschieden (die restliche Fraktion entfällt auf Faeces, Schweiß und Speichel). Die renale Lithium-Clearance

beträgt 15 - 30 ml/Min. und ist direkt proportional zur ausgeschiedenen Natrium-Menge, da das glomerulär filtrierte Lithium zusammen mit Natrium tubulär rückresorbiert wird. Die mittlere biologische Halbwertszeit beträgt 19,8 Stunden (NIELSEN-KUDSK, 1979).

Lithium gehört mit Natrium, Kalium, Rubidium und Caesium zu den Alkalimetallen. Das Lithium-Ion (Atomgewicht 6,94 Radius 0,60 Å) ist leichter und kleiner als das Natrium-Ion (Atomgewicht 23,0, Radius 0,95 Å) und das Kalium-Ion (Atomgewicht 39,1, Radius 1,33 Å). Lithium als kleinstes Ion hat im Vergleich zu den anderen einwertigen Kationen die größte elektrische Feldstärke und daher in wässriger Lösung die größte Hydratationshülle. Der Radius des hydratisierten Lithiums ist 1,2 bis 1,5 mal größer als der von Natrium und Kalium. Daher hat Lithium den niedrigsten Diffusionskoeffizienten und die schlechteste Lipidlöslichkeit aller Alkalimetalle (COTTON und WILKINSON, 1976). Obwohl Lithium physiologisch nicht im Körper vorkommt, lag es wegen der relativen Ähnlichkeit des Lithium-Ions zu den für die Zellfunktion extrem wichtigen Alkali-Ionen Natrium und Kalium nahe, die Transportmechanismen von Lithium durch Zellmembranen zu studieren.

1.3.1 Erythrozyten als Modell für Nervenzellen

Als Modell für Nervenzellen boten sich die Erythrozyten an, da Erythrozyten und Nervenzellen über eine ähnliche Lithium-Kinetik verfügen (FRAZER et al., 1973). Die klinische Bedeutung der intraerythrozytären Lithium-Konzentration besteht in der im Vergleich zur Plasmakonzentration engeren Korrelation mit Nebenwirkungen gerade dann, wenn über das Intervall zwischen letzter Tabletteneinnahme und Blutabnahme Unklarheit herrscht. Auch bei Retard-Präparaten sind in der postabsorptiven Phase die Schwankungen des Lithium-Plasmaspiegels größer als die des Erythrozyten-Spiegels (ALBRECHT und MÜLLER-OERLINGHAUSEN, 1976).

1.3.2 Lithium-Kinetik in den Erythrozyten

Die intraerythrozytäre Lithium-Konzentration bei den mit Lithium behandelten Patienten ist meist niedriger als die Serumkonzentration. Der Quotient: Lithium intrazellulär / Lithium extrazellulär wird als Lithium-Quotient bezeichnet und schwankt bei Patienten mit affektiven Psychosen interindividuell zwischen 0,15 und 0,6. Dieser genetisch determinierte Lithium-Quotient bleibt intraindividuell jedoch weitgehend konstant. Das Verhältnis zwischen intra- und extraerythrozytärer Lithium-Konzentration ergibt sich als Resultante aus folgenden drei Transportmechanismen:

a) Das Natrium-Lithium-Gegentransportsystem befördert Lithium aus der Zelle heraus. Für jedes passiv in die Zelle eingedrungene Natrium-Ion wird ein Lithium-Ion aus der Zelle herausbefördert.

b) Durch Poren in der Zellmembran, durch das sogenannte Lithium-Leck, dringt Lithium passiv in die Zelle ein; der Transport wird teilweise durch Anwesenheit von Bicarbonat induziert.



c) Der Lithium-Transport durch die Natrium-Kalium-Pumpe (Lithium im Austausch zu Kalium) spielt unter physiologischen Bedingungen aufgrund der hohen Natrium- und Kalium-Konzentrationen praktisch keine Rolle. Die interindividuell verschiedene Höhe des Lithium-Quotienten erklärt sich durch Unterschiede in der Kapazität des Natrium-Lithium-Gegentransportsystems (GREIL, 1981).

1.4 Klinische Wirkungen der Lithium-Prophylaxe

1.4.1 Erwünschte Wirkungen

Die rezidivprophylaktische Wirksamkeit von Lithium-Salzen bei manisch-depressiven Psychosen ist in vielen sorgfältig durchgeführten Doppelblindstudien eindrucksvoll belegt. In einer Übersichtsarbeit von DAVIS aus dem Jahre 1976 wird klar, daß es unter allgemein als wirksam akzeptierten mittleren Lithium-Serum-Konzentrationen von 0,6 bis 1,2 mmol/l zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verringerung der Frequenz manischer und depressiver Phasen kommt. DAVIS hat die Ergebnisse der vorhandenen Doppelblindstudien zusammengefaßt und fand auf der Basis von 9 verschiedenen Studien eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $P = 10^{-86}$ für die Existenz eines prophylaktischen Effektes einer Lithium-Dauermedikation. Gesunde Versuchspersonen fühlen sich unter einer Lithium-Dauermedikation weniger entspannt und weniger aktiv, in ihren sozialen Bezügen eingeschränkt und müder. Sie haben mehr Mühe, Erlerntes wiederzuerinnern und Gelerntes zu speichern. Bei manisch-depressiven Psychosen bewirkt Lithium eine Reduktion von übergroßer, gefühlsmäßiger Verklammerung und führt zu erhöhter sozialer Adaptation (KROPF und MÜLLER-OERLINGHAUSEN, 1979).

1.4.2 Unerwünschte Nebenwirkungen

Nebenwirkungen einer Lithium-Therapie korrelierten mit Steilheit und Höhe des Gipfels der maximalen Lithium-Serum-Konzentration (PERSSON, 1977). Der mit Sicherheit toxische Lithium-Serumspiegel von 2,0 mmol/l liegt nur etwa 100 % höher als der angestrebte therapeutische Bereich mit Serumspiegeln von 0,6 bis 1,2 mmol/l. Aber schon hierbei kann es zu folgenden unerwünschten Wirkungen kommen (siehe Tab. 2).

**Tabelle 2: Reihung der Nebenwirkungen nach Beobachtungshäufigkeit in % durch die
Untersucher, aus KÖNIG und SCHNEIDER (1981).**

1.	Tremor	78%
2.	Gewichtszunahme	53%
3.	Durst, Polyurie	48%
4.	Diarrhoe	47%
5.	Struma	47%
6.	Übelkeit	43%
7.	Müdigkeit	41%
8.	Schwitzen	38%
9.	Herabsetzung von Libido und Potenz	35%
10.	Kopfschmerzen	34%
11.	Muskelschwäche	33%
12.	„Automatenhaftes Dasein“	33%
13.	Vergeßlichkeit, organisches Psychosyndrom	29%
14.	Erbrechen	28%
15.	Haarausfall	26%
16.	Alkoholintoleranz	24%
17.	Allergische Hautreaktionen	23%
18.	Akne	21%
19.	EEG-, EKG-Veränderungen	20%
20.	Muskeltonusverlust	15%
21.	Epileptische Anfälle	15%
22.	Steigerung von Libido und Potenz	14%
23.	Magenulcera	11%

1.4.2.1 Niere

Bei einer schwer voraussagbaren Gruppe von Patienten kommt es bei einer Lithium-Prophylaxe zu einer sehr langsamen progressiven Nephropathie mit milden klinischen Symptomen; im wesentlichen einer Einschränkung der renalen Konzentrationsleistung sowie einer Polyurie (MÜLLER-OERLINGHAUSEN et al., 1982). RAFAELSEN et al. fanden 1976 an einem unausgewählten Patientengut von 37 Patienten insgesamt 6 mal pathologische Befunde. Die Beeinträchtigung der renalen Konzentrationsleistung ist nach Absetzen der Medikation reversibel, jedoch nicht immer vollständig (VESTERGAARD und AMDISEN, 1981). Das Ausmaß der Polyurie hängt von der Dauer der Lithium-Prophylaxe und der Höhe der Lithium-Serum-Konzentration ab.

Patienten mit einer Polyurie haben ein besonders hohes Risiko, daß sich bei Änderung der Wasser- oder Kochsalzzufuhr eine Lithium-Intoxikation entwickelt.

1.4.2.2 Körpergewicht

Die Akzeptanz einer Lithium-Therapie wird häufig durch eine bisher ungeklärte Gewichtszunahme beeinträchtigt (MÜLLER-OERLINGHAUSEN, 1978). Patienten, die schon vor einer Lithium-Therapie übergewichtig waren, nehmen — besonders, wenn sie zusätzlich neuroleptische oder andere antidepressive Medikation erhalten — durch verstärkte Kalorienaufnahme an Gewicht zu (GREIL, 1981).

1.4.2.3 Feinmotorik

Die wichtigste und häufigste neurologische Nebenwirkung besteht in einem feinen Fingertremor, der bei etwa einem Viertel der Patienten meist zu Beginn der Behandlung vorkommt und später an Intensität verliert. Da der Tremor dosisabhängig ist, besteht die Möglichkeit einer Dosisreduktion, in seltenen Fällen wird die zusätzliche Gabe eines Beta-Blockers erforderlich (MÜLLER-OERLINGHAUSEN, 1981).

1.4.2.4 Schilddrüse

Die ebenfalls häufigen Nebenwirkungen von Lithium auf die Schilddrüse machen vor Beginn der Behandlung eine genaue Diagnostik zum Ausschluß einer Hypothyreose erforderlich. Lithium wirkt thyreostatisch und strumigen. Bei manifesten Hypothyreosen, aber auch schon bei erniedrigten Serumspiegeln von T_3 und T_4 , kann die zusätzliche Gabe von Schilddrüsenhormonen erforderlich werden. Da auch diese unerwünschten Wirkungen mit steigender Lithium-Serum-Konzentration zunehmen, kann ihnen durch Dosisreduktion erfolgreich begegnet werden (ALBRECHT, 1980).

1.4.2.5 Gastrointestinaltrakt

Ebenfalls nicht selten kommt es nach Gabe von Standardpräparaten zu Übelkeit und Erbrechen. Gewöhnlich werden Retard-Präparate bevorzugt, die einen gleichmäßigeren Serumspiegel ermöglichen. Bei Retard-Präparaten jedoch kommt es häufiger als bei Standardpräparaten zu Diarrhoen. Hinweise auf die Einnahme nach den Mahlzeiten oder die Verordnung einer anderen Spezialität können hier Abhilfe schaffen (MÜLLER-OERLINGHAUSEN, 1978).

1.4.2.6 Flüssigkeitsaufnahme

Eine weitere Nebenwirkung kann in einem starken Durstgefühl bestehen, besonders unmittelbar nach der Tabletteneinnahme. Durch Polydipsie und Polyurie kann es zu Durchschlafstörungen kommen.

1.4.3 Lithium-Intoxikation

Bei Lithium-Serumspiegeln oberhalb von 1,4 mmol/l ist verstärkt mit dem Auftreten von Nebenwirkungen zu rechnen.

Von Serumspiegeln größer als 2 mmol/l ab muß von einer Intoxikation gesprochen werden; bei Werten oberhalb 3,5 mmol/l besteht Lebensgefahr. In suizidaler Absicht durchgeführte akute Lithium-Intoxikationen können tödlich verlaufen und stellen ein wesentliches Problem der Behandlung mit Lithium-Präparaten dar. Eine forcierte Diurese ist nutzlos, da der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Elimination im Transport des Lithiums vom intrazellulären zum extrazellulären Raum ist. Häufiger kommt es zu chronischen Lithium-Intoxikationen bei Nierenkrankheiten, Natrium-Mangel oder Dehydratationen. Es ist daher entscheidend, eine genaue Nierendiagnostik vor Beginn einer Lithium-Therapie durchzuführen und die Lithium-Serum-Konzentration bei kochsalzarmen Diäten, bei Diuretika-Behandlung, starkem Schwitzen und körperlichen Erkrankungen engmaschig zu kontrollieren. Das Hauptziel der Therapieüberwachung besteht in einer Vermeidung der akuten Lithium-Intoxikation.

Bei Serumspiegeln über 1,4 mmol/l kommt es zu einem grobschlägigen Tremor, bei Serumspiegeln über 2,0 mmol/l ist eine Krankenhauseinweisung dringend erforderlich. Die Symptomatik besteht konzentrationsabhängig in verwaschener Sprache, Schwindel, Dysarthrie, Verlangsamung, Desorientierung, Ataxie, Hyperreflexie und Seitenbetonungen. Ein wesentliches Symptom ist Durst. Da die durch Lithium geschädigte Niere immer mehr Lithium retiniert, kommt es ohne Therapie zu Bauchkrämpfen, Grand-mal-Anfällen, Oligurie bis zum Schock (SCHOU, 1980).

1.5 Bestimmungsmethoden

Lithium kann mit für klinische Erfordernisse ausreichender Genauigkeit flammenphotometrisch oder durch Atomabsorption bestimmt werden. Bei einer flammenphotometrischen Bestimmung kommt es zu positivem Abweichen vom realen Wert durch Interferenz mit den Spektren des ebenfalls im Serum vorhandenen Kalium. Bei einer Lithium-Bestimmung mit Hilfe der Atomabsorption, die einen etwas größeren apparativen Aufwand erfordert, ergeben sich meist niedrigere Werte aufgrund der Viskositätsunterschiede zwischen den wässrigen Standardlösungen und den eiweißhaltigen Proben. In dem für klinische Bestimmungen wichtigen Bereich sind beide Methoden ausreichend genau, üblicherweise werden wegen der einfacheren Verfügbarkeit flammenphotometrische Bestimmungen bevorzugt (BARNES et al., 1977).

1.6 Zur Kinetik und klinischen Bedeutung verschiedener Lithium-Salze

1.6.1 Lithium-Carbonat, Lithium-Sulfat, Lithium-Citrat, Lithium-Acetat, Lithium-Orotat

Die Studien zur Kinetik von Lithium wurden meist mit Lithium-Carbonat, dem einzigen in den USA eingeführten Lithium-Präparat, durchgeführt. Die Resorption von Lithium nach oraler Gabe hängt von der Darreichungsform (Kapseln, Tabletten, Retard-Präparate), (GREIL, 1981) sowie vom anionischen Anteil des jeweiligen Lithium-Salzes ab. Lithium-Citrat und Lithium-Acetat werden nach oraler Gabe schneller resorbiert als Lithium-Carbonat. Bei einem Vergleich von Lithium-Carbonat, Lithium-Sulfat und Lithium-Chlorid ergeben sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Konzentrationsverlauf, Halbwertszeit, Gesamtkörper-Clearance und Verteilungsvolumen zwischen den verschiedenen Lithium-Salzen. Lithium-Carbonat jedoch, das wegen seiner geringen Wasserlöslichkeit nur langsam resorbiert wird, dringt während der ersten 2 Stunden nach oraler Gabe 3 bis 4 mal so schnell in die Erythrozyten ein.

Der Lithium-Quotient ist also in diesem Zeitraum bei Lithium-Carbonat höher. Wegen der Analogie zwischen Erythrozyten und Nervenzellen in Bezug auf Lithium ergab sich die Frage, ob Lithium-Carbonat aus den genannten Gründen therapeutische Vorteile habe (ALTAMURA et al., 1977). Lithium-Orotat schien zunächst Vorteile gegenüber Lithium-Carbonat zu besitzen, da niedrigere Dosierungen zu höheren Lithium-Konzentrationen im Serum und im Gehirn führen (KLING et al., 1978), bis sich herausstellte, daß Lithium-Orotat aufgrund seiner Nierentoxizität eine geringere Lithium-Clearance aufweist (SMITH and SCHOU, 1979).

1.6.2 Lithium-Aspartat

Auf der Suche nach einem Lithium-Präparat, das bei gleicher Wirksamkeit weniger Nebenwirkungen hat und das Intoxikationsrisiko verringert, kamen CONSBURCH et al. (1974) zu überraschenden Ergebnissen. Sie berichteten, daß Lithium-Aspartat sich kinetisch anders verhielte als die üblichen Lithium-Salze, da es bei deutlich niedrigeren Serumkonzentrationen ebenso wirksam sei. In der Inneren Medizin wurden zur schnelleren Substitution von Kationen sogenannte Elektrolytschlepper eingesetzt. Die theoretische Überlegung ging davon aus, daß bestimmte Aminosäuren intrazellulär in einer weitaus höheren Konzentration als extrazellulär vorliegen. Es wurde die Vorstellung eines aktiven Transportes entwickelt. RING fand 1970 bei Untersuchungen mit *E. coli*-Bakterien, daß der Aminosäuretransport in die Zellen kationenabhängig ist. Untersuchungen von GROß und RING ergaben 1971, daß der aktive Glutamatttransport in das Bakterium *Streptomyces hydrogenans* durch Kalium und Rubidium signifikant aktiviert wird und nahmen an, daß Kalium mit dem anionischen Glutamat in die Zelle eindringt. Unter der Vorstellung, daß die Lithium-Wirkung durch die Anwendung eines "Elektrolytschleppers" intensiviert werden könne, da so zum Erreichen des als therapeutisch wirksam betrachteten intrazellulären

Lithium-Spiegels nur etwa 50 % der sonst üblichen Dosis gegeben werden müßte, und dies für den Patienten vorteilhaft sei, da sein Organismus mit weniger Substanz belastet würde, führten CONSRUCH et al. (1974) folgende Untersuchungen durch: Acht gesunde Versuchspersonen erhielten einmalig jeweils 19,2 mmol Lithium-Aspartat oral. Im Vorversuch waren von 2 Probanden 25,6 mmol Lithium-Aspartat nicht vertragen worden. Der Lithium-Serumspiegel wurde nach 3, 6, 9 und 26 Stunden bestimmt, die Lithium-Ausscheidung im Urin nach 6, 12, 24, 48 und 72 Stunden. Die Mittelwertskurven der Serumspiegel ergeben keinen wesentlichen anderen Verlauf als die von Lithium-Acetat, Lithium-Carbonat und Lithium-Sulfat. Die Lithium-Bestimmung im Harn ergibt nach 48 Stunden bei Lithium-Acetat einen Wert von 82,5 %, bei Lithium-Carbonat 82,9 % und bei Lithium-Sulfat 80,6 % der verabreichten Dosis. Bei Lithium-Aspartat jedoch finden sich nach 72 Stunden nur 78,8 % der verabreichten Dosis im Sammelurin. Es wurde von den Autoren auf eine verzögerte Elimination geschlossen, wobei ungeprüft eine 100%ige Bioverfügbarkeit angenommen wurde.

In einem weiteren klinischen Versuch erhielten 18 Patienten (Diagnosen: 9 mal Manie, 5 mal atypische Psychose, 3 mal Depression, 1 mal abnorme Persönlichkeit) 50% der herkömmlichen Lithium-Menge als Lithium-Aspartat. Bei den manischen Patienten wurde ein Serumspiegel von 0,45 bis 0,75 mmol/l gefunden; die prophylaktisch behandelten Patienten hatten einen Serumspiegel von 0,3 bis 0,4 mmol/l. Bei 5 manischen Patienten trat ohne neuroleptische Zusatzmedikation nach wenigen Tagen eine deutliche Besserung der psychotischen Symptomatik ein. Aus den an den Patienten gewonnenen Daten schlossen die Autoren, daß Lithium-Aspartat bei 50 % der üblichen Dosis, also bei entsprechend niedrigeren Serumspiegeln, ebenso wirksam sei wie herkömmliche Lithium-Salze in einer Dosierung, die zu Serumspiegeln zwischen 0,6 bis 1,2 mmol/l führt.

Lithium-Aspartat induziert unter diesen Bedingungen ebenso häufig wie andere Lithium-Salze bei den Patienten Nebenwirkungen, das Spektrum der Nebenwirkungen jedoch unterscheidet sich dadurch, daß niemals ein Tremor beobachtet wird. Die Patienten klagten jedoch häufiger über Müdigkeit und Schlappeitsgefühle.

In einer ebenfalls 1974 veröffentlichten Studie von GREIL et al. wurden 5 Versuchspersonen jeweils einmalig oral und intravenös Lithium-Acetat sowie Lithium-Aspartat gegeben. Bei oraler Gabe von 24,2 mmol Lithium-Acetat wurde nach 1 Stunde ein maximaler Plasmaspiegel von 1,0 mmol/l erreicht, nach oraler Gabe von 25,4 mmol Lithium-Aspartat ergab sich eine lag time von 4 Stunden und nach 6 Stunden ein maximaler Serumspiegel von 0,35 mmol/l. Die höchsten erythrozytären Konzentrationen betragen 0,1 mmol/l bei Lithium-Acetat und bei Lithium-Aspartat 0,35 mmol/l. Während der Resorptionsphase und während der Eliminationsphase verlaufen die Konzentrationskurven nach Aspartat und Acetat praktisch parallel, wenn auch mit deutlich niedrigeren Konzentrationen bei Lithium-Aspartat. Bei i.v.-Gabe von jeweils 3,18 mmol Lithium-Chlorid und Lithium-Aspartat (Kontrolle nach 2, 4, 8, 16 und 25, 40, 50, 60 Minuten bis zu 45 Stunden) wurden völlig identische Plasmaspiegel gefunden, auch die Harnausscheidung beider Lithium-Salze war bei i.v.-Gabe praktisch identisch.

Die renale Lithium-Ausscheidung nach einmaliger oraler Gabe von Lithium-Acetat (24,3 mmol) betrug nach 8 Tagen 22 mmol (entspricht 90,5%). Auch bei einer 21-

tägigen Sammelperiode waren dagegen nach oraler Gabe von 25,4 mmol Lithium-Aspartat nur 14,0 mmol Lithium im Urin zu finden (entspricht 55% der verabreichten Dosis).

Die Autoren sahen den Grund für die verzögerte und unvollständige Resorption von Lithium-Aspartat in der pharmazeutischen Zubereitung der Tabletten, da nach oraler Applikation des Ampulleninhaltes von Lithium-Aspartat Lithium prompt ins Blut übertritt und eine der Dosis entsprechende Plasmakonzentration erreicht wird. Aus den von ihnen erhobenen Befunden konnten die Autoren die von CONSRUCH et al. vorgelegten Ergebnisse nicht bestätigen und fanden keine besondere Affinität von Lithium-Aspartat zum Intrazellulärraum.

Nach i.v.-Gabe von Lithium-Aspartat und Lithium-Acetat verfolgten sie den Konzentrationsverlauf über 45 Stunden im Serum und fanden im gesamten Beobachtungszeitraum bei allen Versuchspersonen keinen Unterschied zwischen beiden Salzen.

Wenn Lithium-Aspartat schneller und zu einem höheren Prozentsatz in ein intrazelluläres Kompartiment (z.B. Erythrozyten, Nervenzellen) eindringe, müßte der initiale Abfall des Plasmaspiegels sehr viel steiler und quantitativ stärker ausgeprägt sein. Der Plasmaspiegel ist jedoch völlig identisch während der Distributions- und der Eliminationsphase.

Lithium-Aspartat hat ein Molekulargewicht von 156,94 und ist in wässriger Lösung bei einer Konzentration von 200 mg/l zu etwa 86% dissoziiert ($K = 8,025 \text{ mmol/l}$). Da sich die in wässriger Lösung erhobenen Werte nicht ohne weiteres auf das Plasma übertragen lassen, ist davon auszugehen, daß der Dissoziationsgrad in Plasma weit unterhalb von 80% liegen dürfte (persönliche Mitteilung, Franz-Köhler-Chemie, siehe Anhang, Abb. 20).

1976 legten RING et al. eine weitere Untersuchung über den Einfluß von Asparagin-Säure auf die transmembralen Ionen-Fluxe verschiedener Alkali-Ionen vor. Asparagin-Säure ist eine trivalente Aminosäure, ihre PK-Werte liegen bei 1,88, 3,65 und 9,60, so daß bei physiologischem PH die Asparagin-Säure als einwertiges, stark hydrophiles Anion vorliegt.

Asparagin-Säure findet sich im Serum in einer Konzentration von etwa $20 \mu\text{mol/l}$ (Wissenschaftliche Tabellen, Geigy, 1979). Menschliche Erythrozyten enthalten $350 \mu\text{mol}$ Aspartat pro Kilogramm. Da Erythrozyten keine Asparagin-Säure synthetisieren können, muß ein aktiver Transport angenommen werden. Die Aufnahme von Asparagin-Säure wird in spezifischer Weise durch Kalium und Rubidium stimuliert. Als Modell für die Transportmechanismen der Asparagin-Säure wählten RING et al. 1976 das Bakterium *Streptomyces hydrogenans*. Sie untersuchten den Einfluß verschiedener extrazellulärer Kationen auf den Influx von C14-Aspartat. Erhöhung der extrazellulären Kalium-Konzentration von 0 auf 20 mmol/l bewirkt eine starke Erhöhung der Aufnahmerate für Aspartat. Geringfügig stärkere Wirkung als Kalium hat Rubidium, die Wirkung von Caesium ist deutlich geringer als die von Kalium oder Rubidium. Natrium-Ionen haben bei sehr geringer Außenkonzentration eine transportbeschleunigende Wirkung, bei weiterer Erhöhung der extrazellulären Natrium-Konzentration ist eine starke Hemmung der Aufnahme von Aspartat zu beobachten.

Lithium als erstes Alkali-Ion in der lyotropen Reihe hemmt die Aufnahme von

Aspartat bereits bei sehr niedrigen Konzentrationen (Abb. 1). Wichtig erscheint, daß im Lithium-Konzentrationsbereich zwischen 0 und 5 mmol/l, wie aus der Abbildung 1 hervorgeht, die Abnahme der Aspartat-Influxgeschwindigkeit am deutlichsten ist.

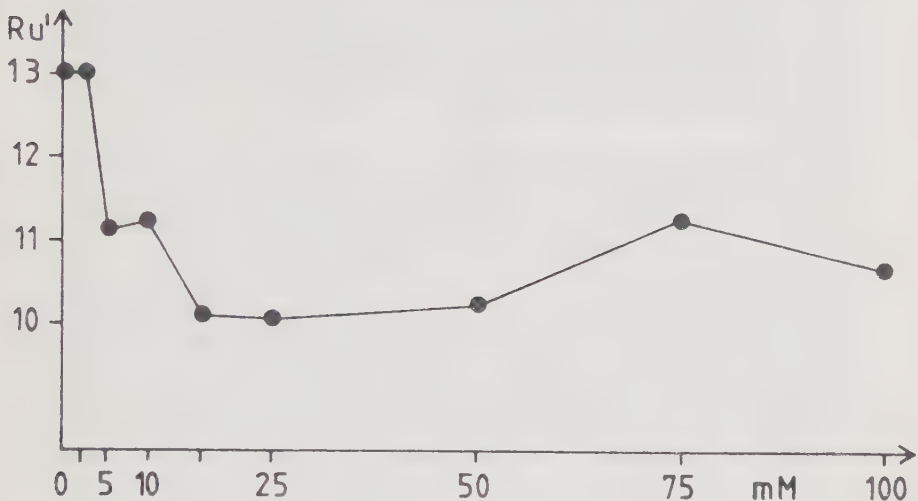


Abb. 1

Abhängigkeit des Influxes von L-Aspartat vom extrazellulären Lithium-Chlorid.

Ordinate: relative Aufnahme von Aspartat

Abszisse: Salzkonzentration im Medium

aus: RING et al., 1976

Durch diese Ergebnisse findet die Hypothese von CONSRUCH et al. (1974), daß Lithium-Aspartat ähnlich wie Kalium-Aspartat intrazellulär angereichert werden würde, keine Bestätigung.

1968 leisteten DEMISCH et al. einen weiteren Beitrag zur Erforschung der Kinetik von Lithium-Aspartat, indem sie in vitro den Einfluß von Asparagin-Säure auf den Transport von Lithium in humane Erythrozyten und in verschiedene Gewebe von Ratten untersuchten. Einmalig erhielten Ratten eine Dosis von 2 mmol/kg Lithium-Chlorid oder Lithium-Aspartat intraperitoneal. Das Maximum der Lithium-Konzentration im Gehirn und in den Erythrozyten wurde 12 Stunden nach Lithium-Aspartat-Gabe, jedoch schon 6 Stunden nach Lithium-Chlorid-Gabe gefunden. In einem anderen Versuch erhielten Ratten 2 mmol Lithium-Aspartat oder Lithium-Chlorid täglich intraperitoneal über 10 Tage. Nach 3 bis 6 Tagen unter Lithium-Aspartat war die Lithium-Konzentration im Gehirn doppelt bis dreimal so hoch wie unter Lithium-Chlorid, nach 10 Tagen jedoch waren mit beiden Lithium-Salzen die

Lithium-Konzentrationen annähernd gleich. In einem in vitro-Versuch überprüften DEMISCH et al. den Einfluß von Aspartat auf den Lithium-Transport in menschlichen Erythrozyten. Im Vergleich zu Lithium-Chlorid wurden bis zu 1 Stunde nach Inkubationsbeginn niedrigere, darauf höhere intrazelluläre Lithium-Konzentrationen gemessen. Bei einer Lithium-Konzentration im Medium von 1,7 mmol/l und einer 1 mmolaren L-Aspartat-Konzentration fanden die Autoren eine um 50% höhere intraerythrozytäre Lithium-Konzentration im Vergleich zu einer Inkubation ohne Aspartat. DEMISCH's et al. Befunde legen somit eine spezielle Affinität von Lithium-Aspartat zum Intrazellulärraum nahe.

Eine klinische Studie über die Verträglichkeit von Lithium-Aspartat wurde 1981 von STUCKI et al. veröffentlicht.

26 Patienten mit affektiven oder schizoaffektiven Psychosen wurden mit Lithium-Aspartat behandelt. Die gemessenen Lithium-Spiegel lagen zwischen 0,2 und 0,73, die Dosierung lehnte sich an die Empfehlung von CONSRUCH an, entsprach also etwa 50% der herkömmlichen Dosis. 30% der Patienten klagten über Nebenwirkungen, davon 15% über Durchfall und gastrointestinale Störungen, 11% über vorübergehendes Zittern, jeweils einmal wurde Nackendruck, starke Gewichtszunahme, Libidoreduktion und reduzierte Erlebnisfähigkeit angegeben.

STUCKI et al. fanden, daß bei mehreren manischen Patienten eine Normalisierung von Stimmungslage und Antrieb innerhalb von 3 Tagen eintrat und zwar um so eindrucksvoller, je stärker die manische Symptomatik anfangs war. Lithium-Aspartat ist danach in Dosierungen, die sonst für die prophylaktische Erhaltungstherapie verwendet werden, antimanisch wirksam. Die Autoren sahen ihre Ergebnisse in Übereinstimmung mit der Arbeit von CONSRUCH et al. (1974) sowie dem klinischen Eindruck vieler Kollegen, die sie wegen der Verträglichkeit von Lithium-Aspartat angesprochen hatten. Sie empfehlen Lithium-Aspartat in allen Fällen, in denen mit herkömmlichen Präparaten störende Nebenwirkungen auftreten und bezeichnen es als Mittel der Wahl bei sehr alten und hirnorganisch geschädigten Patienten. Zur prophylaktischen Wirksamkeit von Lithium-Aspartat in der "halben Dosierung" sind die Ergebnisse von STUCKI et al. wenig aussagekräftig, da von 26 Patienten 23 Patienten mindestens zeitweise neuroleptische und/oder antidepressive Zusatzmedikation während der Prophylaxe mit Lithium-Aspartat erhielten!

Die Serumspiegel bei den 3 Patienten ohne Zusatzmedikation waren 0,31 bis 0,42; 0,64 bis 0,73 und 0,41 bis 0,48 mmol/l. STUCKI et al.: „Offizieller Erklärung bedarf vor allem die Frage nach der ebenbürtigen Wirksamkeit von Lithium-Aspartat gegenüber den bekannten Verbindungen, vor allem in Hinblick auf die niedrigere Dosierung.“

Im Rahmen der seit 1967 bestehenden Lithium-Katamnese der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin (MÜLLER-OERLINGHAUSEN, 1977) entstand aufgrund kasuistischer Erfahrungen zunehmend der Eindruck, daß Patienten, die andernorts auf den von CONSRUCH et al. empfohlenen Serumspiegeln mit Lithium-Aspartat eingestellt waren, klinisch als nicht ausreichend kompensiert angesehen werden mußten. Einige Patienten, die nach stationären Behandlungen oder von niedergelassenen Nervenärzten an die Lithium-Katamnese überwiesen worden waren, erhielten eine neuroleptische oder antidepressive Zusatzmedikation, so daß die Wirksamkeit von Lithium-Aspartat bei Serumspiegeln deutlich unter 0,6 mmol/l schwer beurteilt werden konnte.

Angesichts der wenigen und in ihren Ergebnissen kontroversen Studien, die bisher über Lithium-Aspartat veröffentlicht wurden, überrascht der Marktanteil von Lithium-Aspartat. In der Zeit von April 1980 bis März 1981 wurden z.B. 12.000 Packungen à 120 Dragees Lithium-Aspartat von Apotheken in der Bundesrepublik Deutschland einschließlich West-Berlin abgesetzt. Das entspricht einem Marktanteil von über 4,7% (zum Vergleich: Lithium-Duriles® im gleichen Zeitraum 25.000 Packungen mit jeweils 100 Tabletten und 15.000 mit jeweils 250 Tabletten, Quilonum® 20.000 Packungen mit jeweils 50 Tabletten und Quilonum retard® 130.000 Packungen mit 50 und 100 Tabletten sowie Hypnorex® 33.000 Packungen mit jeweils 100 Tabletten).*

In 2 von 15 befragten psychiatrischen Kliniken Westberlins wird Lithium-Aspartat eingesetzt (eigene Umfrage). Lithium-Aspartat wurde 1975 in der Bundesrepublik Deutschland einschließlich Westberlin eingeführt (HELLWIG, 1975).

Um der Antwort auf die Frage, inwieweit die Verwendung von Lithium-Aspartat Vorteile gegenüber herkömmlichen Lithium-Präparaten darstellt, näherzukommen, führten wir 1980 bis 1982 die nachfolgend beschriebenen Untersuchungen durch, die sowohl der Kinetik des Lithiums an mit Lithium-Aspartat inkubierten Erythrozyten als auch in vivo bei manisch-depressiven Patientinnen galten. Bei letzteren wurden außerdem pharmakodynamische Aspekte mituntersucht.

*persönliche Mitteilung: Arzneimittel-Information GmbH, Berlin.

2. Methodik

2.1 In vitro-Untersuchungen

Die direkte Untersuchung der Lithium-Konzentration im Hirngewebe oder im Liquor von Menschen stößt auf begreifliche Hindernisse. Erythrozyten bzw. Erythrozytenmembranen werden als gute Modelle zum Studium der Lithium-Kinetik im Hirngewebe angesehen (EHRlich et al., 1979) und sind ohne Schwierigkeiten zu erhalten. PANDEY et al. haben 1979 eine gut zu handhabende elegante Methodik angegeben, um aus in vitro-Befunden Voraussagen über den in vivo zu erwartenden Lithium-Quotienten machen zu können. Dabei werden 10 ml heparinisiertes Blut zentrifugiert, die Erythrozyten gewaschen und in einem ersten Schritt mit 30 ml 0,1 molarer Lithium-Lösung * bei 30 Grad für 30 Minuten inkubiert. Nach mehrmaligem Waschen und nachfolgendem Zentrifugieren werden in einem zweiten Schritt 3 ml Erythrozyten in einer 0,015 molaren Lithium-Lösung bei 37 Grad für 24 Stunden inkubiert.**

Wir fanden in einem Zusatzversuch, daß sich bereits nach etwa 15 Stunden ein Gleichgewicht zwischen dem Medium und der intrazellulären Lithium-Konzentration einstellt. Die Erythrozyten werden erneut mehrfach gewaschen und abzentrifugiert, nach Hämolyse wird der intraerythrozytäre Lithium-Spiegel bestimmt.

Die Methodik war ursprünglich entwickelt worden, um aus den in vitro gefundenen Lithium-Quotienten Voraussagen über den in vivo zu erwartenden Quotienten machen zu können und beinhaltet den apparativen Vorteil, daß nicht in einer CO₂-Atmosphäre gearbeitet werden muß. Wir benutzten die angegebene Technik, um zu prüfen, ob im Steady State Unterschiede in der intraerythrozytären Lithium-Konzentration nach in vitro-Zusatz entweder von Lithium-Aspartat oder Lithium-Chlorid bestehen.

Bei 37 Grad wurde durch Titration mit 0,01 mmolarer NaOH-Lösung ein PH-Wert von 7,4 eingestellt, danach im Meßkolben auf Raumtemperatur abgekühlt und mit H₂O aufgefüllt. Die Lösungen wurden bei 4 Grad im Kühlschrank maximal 4 Wochen aufbewahrt.

Venöse Blutproben von insgesamt 14 Probanden, meist Kollegen des Referenten, wurden in der Zeit von März bis September 1981 abgenommen und spätestens 1 Stunde nach Abnahme (Transport in Glasröhrchen, Temperatur 20-30°) bei Raumtemperatur 10 Minuten mit 500 U/min. zentrifugiert. Nach Absaugen der Plasmafraktion wurden die zellulären Bestandteile in 10fachem Volumen mit 0,9%iger Kochsalzlösung (T = 4°C) durch dreimaliges langsames Umdrehen in 50 ml

* Lithium-Beladungslösung:

100 mmol Lithium-Chlorid bzw. Lithium-Aspartat,
40 mmol Natrium-Chlorid, 5 mmol Kalium-Chlorid,
10 mmol Glukose, 10 mmol Na₂HPO₄ ad 1 l Aqua destillata.

**Lithium-Inkubationslösung

1,5 mmol Lithium-Chlorid bzw. Lithium-Aspartat, 142 mmol Natrium-Chlorid, 5 mmol Kalium-Chlorid, 1 mmol Na₂HPO₄ sowie 10 mmol Glukose und 0,05 mg Gentamycin ad 1 l Aqua destillata.

Polyäthylen-Röhrchen (Verschluß mit Parafilm) gewaschen. Nach dem Zentrifugieren (10 Minuten, 5000 U/min.) wurde die Waschlösung abgesaugt und mit einer Eppendorf-Pipette jeweils ein 3 ml Aliquot entnommen und in 30 ml Lithium-Beladungslösung unter Schütteln (Frequenz 60/min., Amplitude 2 cm) über 30 Minuten bei 37 Grad inkubiert.

Im nächsten Arbeitsgang wurden die Erythrozyten abzentrifugiert (5 Minuten, 5000 U/min., Raumtemperatur) und viermal durch dreimaliges Umwenden in jeweils 30 ml 0,9%iger NaCl gewaschen. PANDEY und DAVIS geben an, daß die Erythrozyten dann 0,85 bis 1,05 mmol Lithium enthalten. Schließlich wurden die etwa 2,5 ml Erythrozyten zu 60 ml Inkubationslösung (37°C) in 100 ml Erlenmeyerkolben gegeben und nach Verschluß mit Parafilm unter Schütteln (Frequenz 60/min., Amplitude 2 cm) für 24 Stunden im Wasserbad inkubiert. Bei regelmäßigen Kontrollen erwiesen sich Temperatur (37°) und PH (7,4) als konstant.

Im letzten Schritt wurden die abzentrifugierten Erythrozyten (Polyäthylenröhrchen, 5000 U/min., 5 Minuten, Raumtemperatur) viermal in 60 ml 0,9%iger NaCl durch langsames Umwenden gewaschen und in analoger Weise zentrifugiert, danach in 5 ml Waschlösung quantitativ in ein 10 ml Reagenzglas überführt. Nach Absaugen des Überstands verblieben ungefähr 2 ml Erythrozyten, die bei -8°C im Kühlschrank aufbewahrt wurden. Die Differenz zum ursprünglichen Erythrozytenvolumen von 3 ml ergibt sich aus dem quantitativen Entfernen des Überstands, bei dem es nicht zu vermeiden war, auch Erythrozyten mitabzusaugen. Die Bestimmung der intraerythrozytären Lithium-Konzentration erfolgte nach Haemolyse mit 0,02 normaler NaOH mit einem Eppendorf-Flammenphotometer, das jeweils durch definierte Standards (1,0 mmol Lithium/l, 2,2 mmol Lithium/l) geeicht worden war.

Die statistische Auswertung der intraerythrozytären Lithium-Konzentration erfolgte mit einem gepaarten T-Test.

2.2 In vivo-Untersuchungen

2.2.1 Auswahl der Patientinnen

Die Lithium-Katamnese der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin, eine wissenschaftliche Einrichtung für Langzeitstudien, betreute und untersuchte 1981 u.a. in regelmäßigen Abständen 98 ambulante Patienten. Um die Zahl der möglichen interferierenden Variablen gering zu halten, wurde die Patientengruppe ausgewählt, die mit dem am häufigsten verwendeten Präparat Lithium-Sulfat (Lithium-Duriles®) behandelt wurde. Insgesamt 16 Patienten erhielten Lithium-Carbonat (Quilonum®) oder andere Lithium-Präparate.

Fünf Patienten waren ohne Lithium-Medikation. Als mehrere Patienten um ihr Einverständnis gebeten worden waren, zeichnete sich schnell ab, daß überwiegend Frauen sich bereit erklärten, an der Untersuchung teilzunehmen. Viele männliche Patienten (N = 45) waren berufstätig und sahen die zusätzliche Belastung als zu groß an. Um eine möglichst einheitliche Untersuchungsgruppe zu erhalten, beschränkten wir uns auf Patientinnen. 16 Frauen waren vom klinischen Bild her nicht für die Untersuchung geeignet und benötigten neuroleptische oder antidepressive Zusatzme-

dikation. Nach den beschriebenen Auswahlkriterien verblieben 14 Patientinnen, davon lehnten 4 Patientinnen die Umstellung auf Lithium-Aspartat ab. Insgesamt bestätigten 10 Patientinnen mündlich ihr Einverständnis zur Teilnahme. Die Patientinnen hatten bei Beginn der Behandlung durch die Lithium-Katamnese sich auch schriftlich mit der Therapie und der Auswertung ihrer Daten für wissenschaftliche Zwecke einverstanden erklärt. Zwei Patientinnen brachen nach der Umstellung auf Lithium-Aspartat vorzeitig die Behandlung ab. Eine Patientin nahm, wie aus den Lithium-Bestimmungen deutlich hervorging, ihre Medikation nur sehr unregelmäßig ein und konnte daher mit ihren Ergebnissen nicht berücksichtigt werden. Mit der im folgenden beschriebenen Methodik erhielten wir von insgesamt 7 Patientinnen verwertbare Ergebnisse.

2.2.2 Charakterisierung der Patientinnen s. Tabelle 3

Tabelle 3 Beschreibung der Patientinnen, deren Ergebnisse in der vorgelegten Untersuchung berücksichtigt wurden. Die Diagnosenummern sind dem Diagnoseschlüssel und Glossar psychiatrischer Erkrankungen (ICD, 9. Revision) entnommen und bedeuten:
296.1 Endogene Depression, bisher nur monopolar
296.2 Manie im Rahmen einer zirkulären Verlaufsform einer manisch-depressiven Psychose
295.7 Schizo-affektive Psychose

	<i>Alter</i>	<i>Diagnose</i>	<i>Krankheitsdauer</i>	<i>Phasen</i>	<i>Klinik-aufenthalte</i>	<i>Behandlung durch Li-Katamnese</i>
1 Pat.	46 J.	296.1	21 J.	5	4	12 J.
2 Pat.	50 J.	296.2	5 J.	5	4	1,8 J.
3 Pat.	41 J.	296.2	23 J.	11	3	0,9 J.
4 Pat.	46 J.	296.2	20 J.	3	1	4 J.
5 Pat.	48 J.	296.2	20 J.	9	3	3 J.
6 Pat.	37 J.	295.7	23 J.	8	8	8 J.
7 Pat.	39 J.	296.2	23 J.	3	1	3 J.

2.2.3 Ablauf der Längsschnittuntersuchung

Wir führten mit diesen Patientinnen eine Längsschnittuntersuchung durch, bei der die Patientinnen jeweils ihre eigene Kontrollperson waren, da wir davon ausgingen, so aussagekräftigere Ergebnisse zu erhalten als mit einer Querschnittsuntersuchung (MÜLLER-OERLINGHAUSEN et al., 1982). Sieben manisch-depressive Patientinnen mit einer nach exakten Kriterien (FEIGHNER et al., 1972) diagnostizierten

affektiven Psychose, die seit längerer Zeit Lithium-Sulfat bekommen hatten und mit dieser Medikation in Bezug auf ihre psychotische Symptomatik als kompensiert zu betrachten waren (keine neuroleptische oder antidepressive Zusatzmedikation) nahmen an der Untersuchung teil.

2.2.3.1 50% Lithium-Aspartat

Zunächst (1. bis 7. Tag) erhielten die Patientinnen für 1 Woche die von CONSRUCH et al. (1974) empfohlene Dosis, also bezogen auf das Lithium-Ion 50% der Dosis, die sie bisher in Form von Lithium-Sulfat erhalten hatten, nunmehr als Lithium-Aspartat.

2.2.3.2 100% Lithium-Aspartat

Danach (8. bis 28. Tag) erhielten sie die doppelte Dosis, also die gleiche Lithium-Menge wie ursprünglich als Lithium-Sulfat, jetzt in Form von Lithium-Aspartat.

2.2.3.3 Kontrollperiode 100% Lithium-Sulfat

Im Anschluß wurden die Patientinnen wieder mit Lithium-Sulfat behandelt (29. bis 56. Tag). Um die Motivation der Patientinnen nicht überzustrapazieren, verlegten wir die Kontrollperioden mit Lithium-Sulfat an das Ende der Untersuchung. Am Tag vor der jeweiligen Umstellung (Tag 0, Tag 7, Tag 28, Tag 56) wurden die folgenden Parameter bestimmt:

2.2.4 Erhobene Meßgrößen

2.2.4.1 Biochemische Parameter

Wir bestimmten Lithium extrazellulär und Lithium intrazellulär flammenphotometrisch, sowie Aspartat nach BERGMAYER photometrisch mit GOT/Malat-Dehydrogenase durch Messung der NADH-Extinktion. Außerdem wurden innerhalb des Routineprogramms des Kliniklaboratoriums folgende Bestimmungen durchgeführt:

Natrium, Kalium, Cholesterin, SGPT, SGOT, Gamma-GT, Kreatinin, Hb, HbE, HK, MCV.

Durch Testserien und laufende Ringversuche erscheint die Qualität der Untersuchungen als gesichert.

2.2.4.2 Psychophysiologische Parameter

Um Aussagen über Tremorhäufigkeit und Intensität machen zu können, setzten wir die motorische Leistungsserie nach SCHOPPE (1974) ein. Hierbei wird die Sicherheit von Halte- und Korrdinationsaufgaben überprüft (s. Abb. 2).

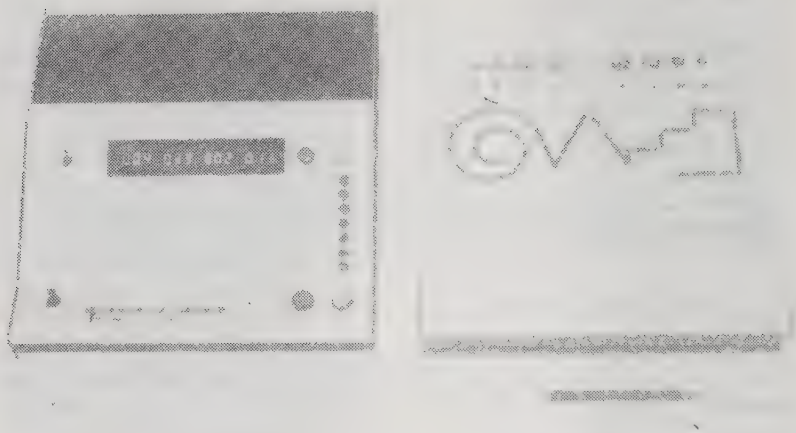


Abb. 2

Das Untersuchungsgerät der motorischen Leistungsserie nach SCHOPPE.

Bei der Steadiness-Untersuchung halten die Patientinnen einen Metallstab etwa 1 Minute in ein 8,5 mm großes und danach in ein 4,8 mm großes Loch einer Metallplatte. Berührungen des Randes werden über einen elektrischen Impuls nach Fehlerzahl und Fehlerdauer elektronisch gezählt. Beim "Liniennachfahren" muß der Metallstab einen gewundenen Weg entlanggeführt werden; registriert werden Fehlerzahl, Fehlerdauer und Dauer. Beim "Aiming" besteht die Aufgabe in möglichst schnellem Tippen auf 20 hintereinander angeordnete kleine Metallkreise; das Gerät zählt Fehler, Treffer, Fehlerdauer und Dauer. Im "Tapping" tippen die Patientinnen mit einem Stift möglichst schnell hintereinander auf eine Metallplatte; das Gerät registriert dann die Häufigkeit der Kontakte in zwei gleichen Zeithälften (Zeit 1, Zeit 2). Die letzte Aufgabe besteht im "Umstecken" von kleinen Metallstiften von einem Behälter in dafür vorgesehene Löcher im Untersuchungsgerät, das die dafür insgesamt benötigte Zeit mißt. Die Patientinnen wurden vom Referenten standardisiert in die Benutzung des Gerätes eingeführt.

Sie führten die Aufgabe in Gegenwart des Referenten an den Tagen der Medikationsänderungen (Tag 0, Tag 7, Tag 28, Tag 56) durch.

2.2.4.3 Psychopathologische und somatische Befunde

Der psychopathologische und somatische Befund wurden jeweils von den behandelnden Ärzten, die die Patientinnen seit langer Zeit kannten, auf den Bögen 3 und 4 des Dokumentationssystems AMP (siehe Anhang, Abb. 21) zum Zeitpunkt der jeweiligen medikamentösen Umstellungen (Tag 0, Tag 7, Tag 28 und Tag 56) festgehalten.

2.2.4.4 Psychologische Meßgrößen

Befindlichkeitsfragebögen nach von ZERSEN in den Parallelformen Bf-S und Bf-S', die in Gegenwart des Referenten von den Patientinnen (Tag 0, Tag 7, Tag 28 und Tag 56) ausgefüllt wurden (siehe Anhang, Abb. 23).

2.2.4.5 Zusatzuntersuchungen

Jeweils nach längeren Meßzeiträumen (Tag 28, Tag 56) sammelten die Patientinnen den 24-Stunden-Urin des Vortages zur Bestimmung der Lithium- und der Kreatininausscheidung. Die Bestimmung von Lithium im Urin wurde nach der von AMDISEN (1975) angegebenen Methodik durchgeführt. Geringe Dosisunterschiede (50%, 100% Lithium-Aspartat, 100% Lithium-Sulfat) ergeben sich aus der vorgegebenen Konfektionierung der Handelspräparate (Lithium-Aspartat 3,2 mmol, Lithium-Sulfat 6 mmol).

Während des gesamten Beobachtungszeitraums (0. bis 56. Tag) füllten die Patientinnen einen nach unserer Problemstellung modifizierten Beschwerdefragebogen jeweils täglich vor dem Schlafengehen aus (VIS-A) (siehe Anhang, Abb. 24).

2.2.4.6 Statistische Auswertung

Die erhaltenen Ergebnisse wurden auf Lochkarten kodiert und nach dem Statistical Package for the Social Science (1975) ausgewertet. Wir benutzten den FRIEDMAN-Test (Vergleich mehrerer abhängiger Stichproben von Meßwerten hinsichtlich ihrer zentralen Tendenz) sowie den WILCOXON-Test für Paardifferenzen und nahmen ein Signifikanzniveau von 5% an. Nach diesen Verfahren wurden sämtliche Variablen überprüft (SIEGEL, 1976).

Die relativ geringe Patientinnenanzahl erlaubte die Anwendung von parametrischen Verfahren nicht. Wir hatten uns, nachdem ein erster Überblick keine gravierenden Differenzen zwischen den Behandlungszeiträumen mit der doppelten Lithium-Aspartat-Dosis (7. bis 28. Tag) und der Kontrollperiode mit Lithium-Sulfat (28. bis 56. Tag) ergeben hatte, nicht dazu entschlossen, weitere Patientinnen in die Untersuchung aufzunehmen, da dann entweder Patientinnen mit einer anderen Medikation als Lithium-Sulfat hätten teilnehmen müssen, oder wir sie von einem anderen Lithium-Präparat zunächst auf Lithium-Sulfat hätten umstellen müssen. Zudem hatten wir Bedenken, angesichts der umfangreichen Forschungsprojekte im Rahmen der Lithium-Katamnese die Patientinnen zu sehr zu belasten.

Da für die motorische Leistungsserie nach SCHOPPE nur Normwerte für Schüler (13. bis 19. Lebensjahr) und für Studenten (18. bis 28. Lebensjahr) vorliegen, können unsere Ergebnisse nicht ohne weiteres mit diesen "Normalwerten" verglichen werden.

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der in vitro-Untersuchungen

Nach Inkubation mit 1,5 mmolarer Lithium-Aspartat- bzw. Lithium-Chlorid-Lösung erhielten wir mit den Erythrozyten von 14 Probanden folgende Ergebnisse:

22 Bestimmungen nach Inkubation mit Lithium-Aspartat ergaben eine mittlere intraerythrozytäre Konzentration von $0,34 \pm 0,07$ mmol/l (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung). Die mit Lithium-Chlorid inkubierten Erythrozyten enthielten im Mittel $0,33 \pm 0,08$ mmol/l Lithium (s. Abb. 3).

Der Unterschied von 0,01 mmol/l Lithium zwischen beiden Mittelwerten erwies sich im gepaarten t-Test als signifikant auf dem 5%-Niveau. Bei den mit Lithium beladenen Erythrozyten zeigten sich praktisch identische Werte für Lithium-Chlorid und Lithium-Aspartat nach einer Inkubationsdauer von 0,1, 2, 3, 4, 5, 17, 18, 21, 22 und 23 Stunden (s. Abb. 4).

Die Inkubationslösung enthielt nach der 24-Stunden-Inkubation 0,06 g/l Haemoglobin. Das entspricht einer Haemolyse von 0,225%. Die Glukose-Konzentration war von 1,982 auf 1,60 g/l abgesunken.

10^{11} Erythrozyten verbrauchen 20 μ mol Glukose in der Stunde.* Die inkubierten 3 ml Erythrozyten entsprechen $1,47 \cdot 10^{10}$ Erythrozyten und hätten theoretisch während der 24h-Inkubationsdauer 12,7 mg Glukose verbrauchen müssen. Dieser Verbrauch hätte in der 60 ml Inkubationslösung einen Abfall der Glukose-Konzentration auf 1,639 g/l bedeutet. Die experimentellen Ergebnisse stimmen also mit dem theoretisch erwarteten Wert sehr gut überein.

* persönliche Mitteilung Prof. Dr. Averdunk, Institut für Klinische Chemie und Klinische Biochemie der Freien Universität Berlin

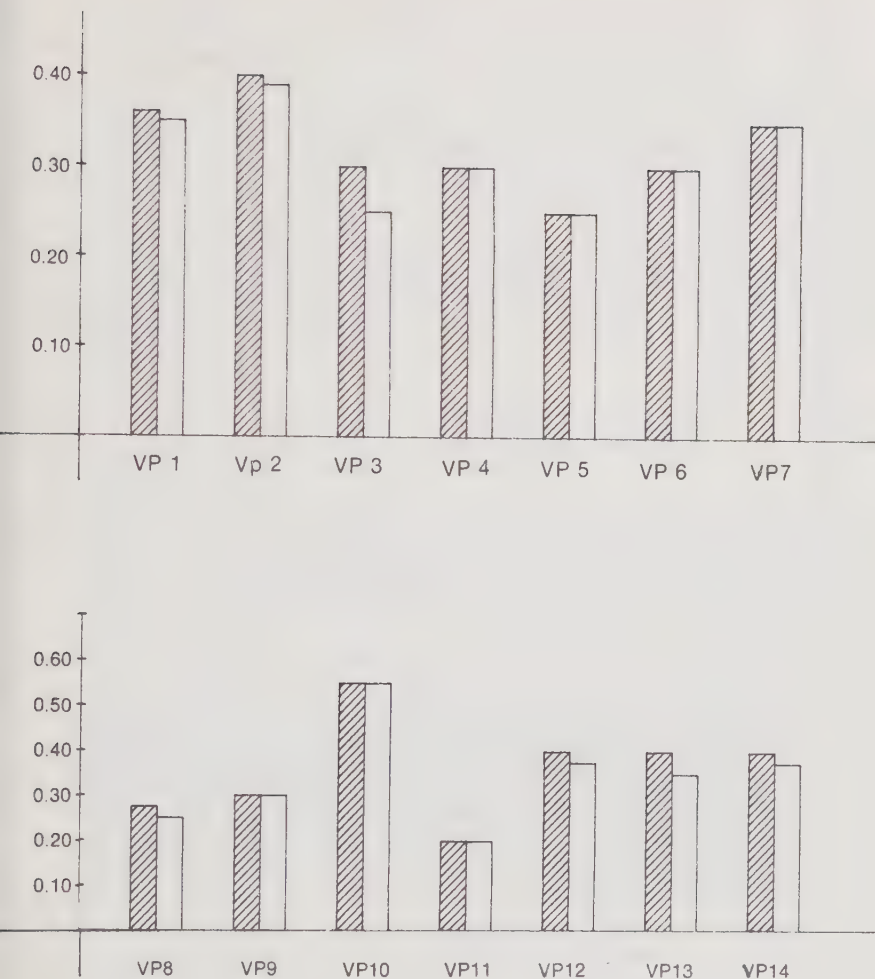


Abb. 3

Darstellung der intraerythrozytären Lithium-Konzentrationen nach paralleler Inkubation in äquimolarer Lithium-Aspartat- (gestrichelt) und Lithium-Chlorid-Lösung.

Ordinate: Lithium-Konzentration in den Erythrozyten in mmol/l

Abszisse: Versuchspersonen 1 — 14

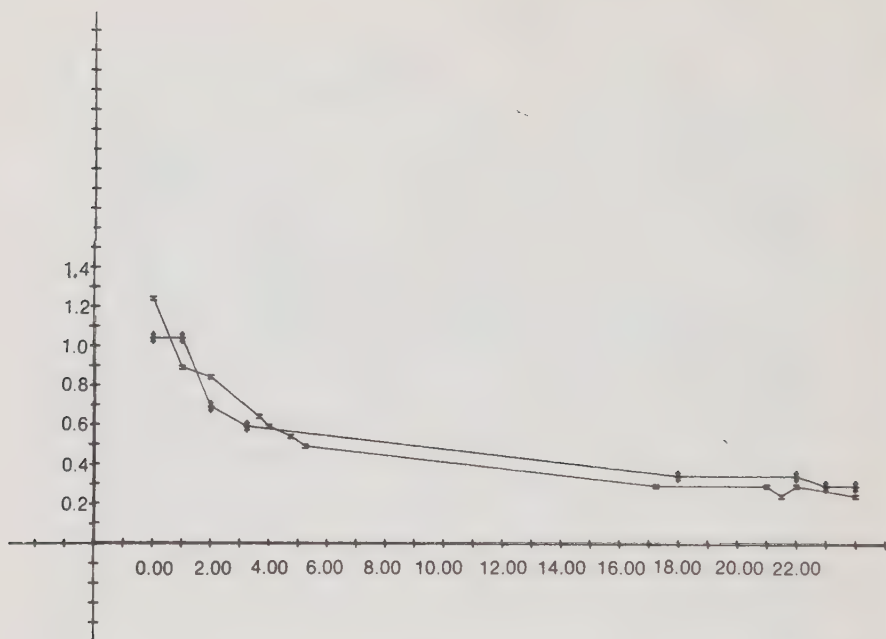


Abb. 4

Abnahme der intraerythrozytären Lithium-Konzentrationen einer Versuchsperson bei paralleler Inkubation in 1,5 mmolarer Lithium-Aspartat (*) und 1,5 mmolarer Lithium-Chlorid (=) bis zum Erreichen des Steady-State. Die Erythrozyten waren zuvor nach der von PANDEY und DAVIS beschriebenen Methodik parallel in 100 mmolarer Lithium-Aspartat- bzw. Lithium-Chlorid-Lösung mit Lithium behandelt worden.

Ordinate: Lithium-Konzentration in den Erythrozyten (mmol/l)

Abszisse: Zeitachse (h)

3.2 Ergebnisse der in vivo-Untersuchungen

10 ambulante Patientinnen hatten sich mit der Teilnahme an der Untersuchung einverstanden erklärt. 2 Patientinnen brachen nach der Umstellung auf Lithium-Aspartat vorzeitig die Behandlung ab (Pat. 8 litt seit Jahren unter Magenbeschwerden und war nicht bereit, Lithium-Aspartat weiter einzunehmen, nachdem unter der 50%-Aspartat-Dosis die gastrointestinalen Beschwerden erheblich zugenommen hatten). Sie erhielt dann weiter Lithium-Duriles® und hatte unter dieser Medikation weniger Beschwerden. Pat. 9 mußte sich einer gynäkologischen Operation unterziehen und konnte nicht über den geplanten Zeitraum am Forschungsprogramm teilnehmen. Pat. 10 nahm, wie aus den Lithium-Bestimmungen eindeutig hervorging, ihre Medikation unregelmäßig ein, so daß ihre Ergebnisse für die Auswertung nicht berücksichtigt werden konnten.

3.2.1 Verlaufsdarstellung der einzelnen Patientinnen

3.2.1.1 Patientin 1

Eine 46-jährige Akademikerin, die wegen einer seit 1960 bekannten manisch-depressiven Psychose, ICD 296.2* seit 1972 ihren Beruf nicht mehr ausüben konnte, befand sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in einer Zusatzausbildung. Sie wird seit 1968 erfolgreich mit Lithium behandelt, so daß seit 1968 keine stationären Klinikaufenthalte mehr erforderlich wurden. Vom 3.11.1981 bis zum 9.11.1981 erhielt sie 22,4 mmol Lithium-Aspartat pro die; sie ist durch einen schwer kranken Mann sehr in Anspruch genommen. Am 6.11.1981 entstand für den Ehemann krankheitsbedingt eine schwierige Situation, sie beschrieb sich in dieser Zeit als nervös, zerfahren (Meßpunkt Nr. 14 des täglich ausgefüllten VIS-A-Fragebogens). Unter einer Medikation von 44,8 mmol Lithium-Aspartat pro die (10.11. bis 30.11.1981) kam es vom 14. bis zum 19.11.1981 zu einer schweren depressiven Verstimmung. Sie fühlte sich fast am Ende ihrer Kräfte, "besonders schlecht" und meinte, "fast durchzudrehen". Auf Anraten ihrer Angehörigen brach sie vom 17.11. bis zum 19.11.1981 die Einnahme der verordneten 14 Tabletten Lithium-Aspartat pro die ab. In einem Telefonat mit der Lithium-Katamnese der FU Berlin gab sie an, das Gefühl zu haben, wieder in die Klinik zu müssen. Vom 20.11.1981 an nahm sie ihre Medikation ihren Angaben nach, die durch die regelmäßigen Laborkontrollen bestätigt wurden, kontinuierlich ein. Am 26.11. und am 18.12.1981 kam ihr Ehemann kurzfristig ins Krankenhaus; sie ertrug diese Belastungen, ohne daß es zu einer ähnlich schweren depressiven Dekompensation kam wie vom 14. bis zum 19.11.1981. Sie erhielt vom 1.12.1981 an wieder 42,4 mmol Lithium, als Lithium-Sulfat, pro die und vollendete am 10.12.1981 eine wissenschaftliche Arbeit. Die Patientin berichtete, am 19.1.1982 eine Prüfung mit „sehr gut“ bestanden zu haben und arbeitet weiter für ihre Zusatzausbildung. Sie erscheint bis heute frei von psychotischer Symptomatik und erhielt im Untersuchungszeitraum und danach keine psychotrope Zusatzmedikation.

*ICD=International Classification of Diseases

3.2.1.2 Patientin 2

Eine 50jährige Gastarbeiterin, die mit ihrem 6jährigen Sohn zusammenlebt und 1976 erstmals an einer manisch-depressiven Psychose, ICD 296.2, erkrankte. Es folgten 5 stationäre Aufenthalte - meist wegen manischer Phasen - bis die Patientin im Mai 1979 durch die Lithium-Katamnese der FU Berlin auf Lithium eingestellt wurde. Danach wurde sie wegen einer weiteren manischen Dekompensation im November 1980 bis Januar 1981 stationär in der Psychiatrisch-neurologischen Klinik der FU behandelt. Seither erscheint sie als gut kompensiert in Bezug auf ihre Psychose. Sie erhielt auch im Untersuchungszeitraum keine neuroleptischen oder antidepressive Zusatzmedikation. Häufig äußerte sie in hypochondrisch anmutender Weise eine Vielzahl von somatischen Beschwerden (Kopf-, Rückenschmerzen, Schlaflosigkeit, Müdigkeit, Rheumaschmerzen). Sie war deshalb in orthopädischer und HNO-ärztlicher Behandlung. Durch die Umstellung der Medikation auf Lithium-Aspartat (16 mmol Lithium-Aspartat pro die vom 27.10. bis zum 2.11., 32 mmol Lithium-Aspartat vom 3.11. bis zum 13.11., 24 mmol Lithium als Lithium-Sulfat, pro die danach) kam es zu keinen wesentlichen Veränderungen im Zustandsbild der Patientin. Ihre häufig geäußerten Beschwerden standen in engem Zusammenhang mit ihren sozialen Kontakten. Immer wenn die insgesamt recht einsam lebende Frau Besuche machte oder erhielt, auch als sie im Dezember 1981 für 3 Wochen in ihrer Heimat war, traten diese Symptome deutlich in den Hintergrund. Die Patientin ist seit 1978 arbeitslos, ein Antrag für eine Erwerbsunfähigkeitsrente ist gestellt. Vom Oktober 1982 bis November 1982 mußte sie erneut wegen einer manischen Phase hospitalisiert werden.

3.2.1.3 Patientin 3

Die Patientin leidet unter einer seit 1958 bekannten manisch-depressiven Erkrankung, ICD 296.2. Die Patientin hat bisher 5 manische und 6 depressive Phasen durchgemacht und wurde insgesamt dreimal stationär behandelt. Seit April 1981 wird bei ihr eine Lithium-Prophylaxe durchgeführt. Vor, während und nach der Umstellung auf Lithium-Aspartat (16 mmol pro die vom 20. bis zum 26.1.1982, 32 mmol Lithium-Aspartat vom 27.1. bis zum 16.2.1982, danach erneut 30 mmol Lithium, als Lithium-Sulfat, pro die) ging es der Patientin ohne zusätzliche Medikation gut. Sie ist weiterhin in ihrem akademischen Beruf tätig.

3.2.1.4 Patientin 4

Die 46jährige, allein lebende Verwaltungsangestellte war zunächst 1961 wegen einer manisch-depressiven Psychose, ICD 296.2, psychiatrisch hospitalisiert. Nach 2 weiteren Klinikaufenthalten (1969, 1971) wegen manischer und depressiver Phasen wurde sie 1973 auf Lithium-Sulfat eingestellt und kann seither als frei von psychotischer Symptomatik bezeichnet werden. Im Untersuchungszeitraum (27.10. bis zum 2.11.1981 19,2 mmol Lithium-Aspartat pro die, vom 3.11. bis zum 23.11. 38,4 mmol Lithium-Aspartat pro die, danach wieder 36,0 mmol Lithium als Lithium-Sulfat pro die) zeigten sich bei der etwas antriebs- und affektarmen Patientin keine Veränderungen. Auch sie benötigte keine Zusatzmedikation. Bis Juni 1983 hat sich keine Verschlechterung ihrer Symptomatik ergeben.

3.2.1.5 Patientin 5

Die 1933 geborene Patientin erkrankte 1961 erstmals an einer manischen Phase einer manisch-depressiven Psychose, ICD 296.2 und hat bisher mindestens 9 manische oder depressive Phasen durchgemacht. Sie erhielt vom 3. bis zum 9.11.1981 19,2 mmol Lithium-Aspartat pro die, vom 10.11. bis zum 30.11. 35,2 mmol Lithium-Aspartat pro die, danach erneut 36 mmol Lithium als Lithium-Sulfat pro die. Sie benötigte keine Zusatzmedikation und erschien stabil. Relativ häufig klagte sie über gastrointestinale Beschwerden (Durchfall). Im Februar 1982 kam es bei ihr zu einer milde verlaufenden depressiven Phase, die ambulant behandelt werden konnte. Die Patientin ist Hausfrau und lebt mit ihrem Ehemann zusammen.

3.2.1.6 Patientin 6

Die 1944 geborene Akademikerin leidet an einer erstmals 1970 aufgetretenen schizoaffektiven Psychose, die seither mit Lithium behandelt wird (ICD 295.7). Es kam bisher zu insgesamt 8 stationären Behandlungen wegen manischer oder mischbildhafter Zustände, zuletzt im Januar 1976. Vor der Umstellung von 48 mmol Lithium-Sulfat pro die auf 25,6 mmol Lithium-Aspartat pro die am 3.11.1981 war es der Patientin gut gegangen, sie erhielt wegen einer Hypothyreose zusätzlich 100 µg L-Thyroxin pro die. Am 10.11. wurde ihre Medikation auf 51,2 mmol Lithium-Aspartat erhöht; die Patientin bot zu diesem Zeitpunkt manische und depressive Symptomatik; sie war deprimiert mit einer Störung der Vitalgefühle, mürrisch, gereizt, antriebsgesteigert. In der Zeit vom 10.11.1981 bis zum 5.12.1981 war sie sicher manisch, konnte jedoch nicht zu einer stationären Behandlung bewegt werden. Am 26.11.1981 hatte sie ihren späteren Ehemann kennengelernt, in dieser Zeit riefen verschiedene Personen aus dem sozialen Umfeld der Patientin (Familienmitglieder und Nachbarn, Pfarrer) in der Lithium-Katamnese der FU an und schilderten das auffällige Verhalten der Patientin. Sie war vom 1.12. bis zum 12.1.1982 aufgrund der psychotischen Dekompensation arbeitsunfähig erkrankt. Vom 1.12.1981 an erhielt sie 300 mg Perazin und bis zu 60 mg Diazepam zusätzlich. Wegen der manischen Symptomatik mußte ihre Lithium-Medikation vom 1.12. an auf 60 mmol Lithium als Lithium-Sulfat pro die erhöht werden, es kam zu einer allmählichen Stabilisierung, am 5.1.1982 konnte die neuroleptische Zusatzmedikation auf 100 mg Perazin pro die reduziert werden. Es folgte eine bis März 1982 dauernde depressive Nachschwankung, seit dem 12.1.1982 benötigte die Patientin keine weitere psychotrope Zusatzmedikation. Sie hat in der Folgezeit geheiratet und übt bis heute (Juni 1983) ihren Beruf weiter aus.

3.2.1.7 Patientin 7

Die 39jährige Patientin erkrankte 1968 an einer manisch-depressiven Psychose, ICD 296.2 und unternahm einen schweren Suizidversuch, dessen Folgen über 1 1/2 Jahre stationär orthopädisch behandelt werden mußten. 1973 kam es zu einer manischen Dekompensation, die einen stationären Psychiatrieaufenthalt im Ausland notwendig machte. Seit 1973 wird sie mit Lithium behandelt, einem Absetzversuch während eines

Kuraufenthaltes im Frühjahr 1982 wegen einer unklaren Hypoglykämie neigung folgte eine schwere depressive Dekompensation, die eine erneute Lithium-Medikation zwingend erforderlich machte. Im Untersuchungszeitraum (vom 8.12. bis zum 14.12.1981 12,8 mmol Lithium-Aspartat pro die, vom 15.12.1981 bis zum 4.1.1982 25,6 mmol Lithium-Aspartat pro die, seit dem 5.1.1982 wieder 24 mmol Lithium als Lithium-Sulfat, pro die) war die Patientin frei von psychotischer Symptomatik und benötigte bis auf 500 mg Chloralhydrat wegen Schlaflosigkeit vom 8.12. bis zum 15.12. keine Zusatzmedikation. Die häufig hypotone Patientin klagte unter den verschiedenen Lithium-Medikationen über kollaptische Zustände. Zur Zeit ist sie arbeitslos und bemüht sich um eine Umschulung beim Arbeitsamt.

3.2.3 Mittelwerte der intraindividuellen Veränderungen bei den Medikationsumstellungen

Folgende auf dem 5% Niveau signifikante Ergebnisse wurden erhoben:

Durch die Reduktion der verabreichten Lithium-Dosis (s. Abb.5) auf 50% der bisher bei den individuellen Patientinnen jeweils verabreichten Lithium-Dosis (100%) ohne Berücksichtigung des anionischen Anteils, sank der Lithium-Serumspiegel (s. Abb.6) ebenso wie die intraerythrozytäre Lithium-Konzentration (s. Abb.7, Tabelle 4).

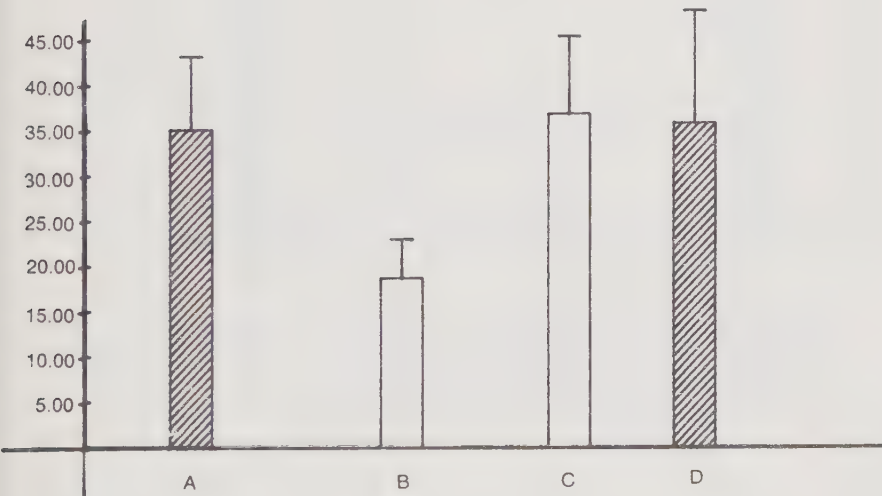


Abb. 5 Darstellung der mittleren Lithium-Dosis ($\pm$ Standardabweichung). 0. Tag: Ausgangsdosis $35,1 \pm 8,1$ mmol Lithium als Lithium-Sulfat (A). Die Patientinnen erhielten über 1 Woche bis zum 7. Tag $18,7 \pm 4,3$ mmol Lithium-Aspartat (B). Vom 8. bis zum 28. Tag bestand ihre Medikation in $37,0 \pm 8,6$ mmol Lithium-Aspartat (C). Vom 29. bis zum 56. Tag erhielten sie $36,0 \pm 12,5$ mmol Lithium als Lithium-Sulfat.
Ordinate: Lithiumdosis (mmol/d)
Abszisse: die verschiedenen Untersuchungsabschnitte A - D

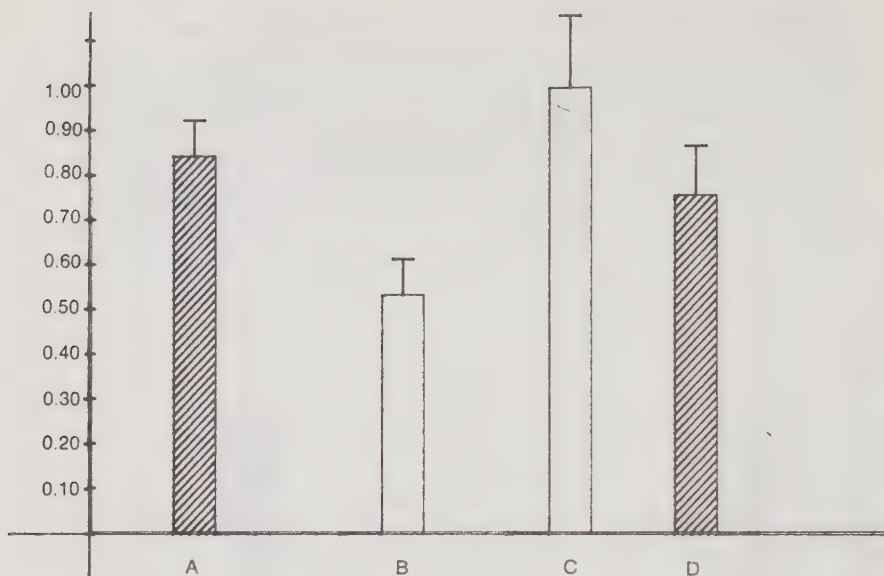


Abb. 6

Mittlere Lithium-Serumkonzentration ($\pm$ Standardabweichung) nach Gabe der in Abb. 5 gezeigten Medikation.

Ordinate: Lithiumkonzentration im Serum (mmol/l)

Abszisse: Die Untersuchungsabschnitte A - D (vgl. Legende Abb. 5)

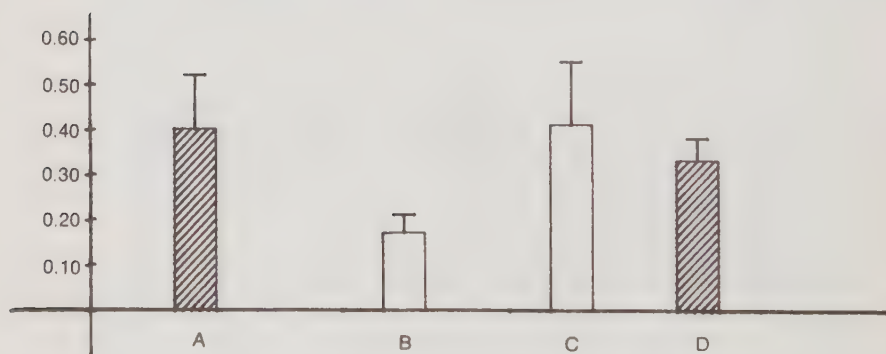


Abb. 7

Mittlere intraerythrozytäre Lithium-Konzentration ($\pm$ Standardabweichung) bei den verschiedenen Lithium-Medikationen (s. Abb. 5).

Ordinate: Lithium-Konzentration in den Erythrozyten (mmol/l)

Abszisse: die Untersuchungsabschnitte A - D (vgl. Legende Abb. 5)

Tabelle 4 Signifikante Veränderungen ($p < 0,05$) bei der Medikationsumstellung von 100% Lithium-Sulfat auf 50% Lithium-Aspartat.

	Dosis	Li ex.	Li intr.	Q	AMP	FGL
100%	$\bar{x} = 35,1$	0,84	0,40	0,47	1,71	1,13
Li als Li ₂ SO ₄	$S_x = \pm 8,1$	$\pm 0,08$	$\pm 0,12$	$\pm 0,11$	$\pm 2,21$	$\pm 1,0$
50%	$\bar{x} = 18,7$	0,53	0,17	0,32	5,0	0,1
Li Asp.	$S_x = \pm 4,3$	$\pm 0,08$	0,04		$\pm 5,03$	$\pm 0,4$

Abkürzungen:

Dosis: Täglich verordnete Lithium-Menge in mmol.

Li ex.: Lithium-Konzentration im Serum (extrazellulär) in mmol/l.

Li intr.: Lithium-Konzentration in den Erythrozyten in mmol/l.

Q: Lithium-Quotient (Li intr./Li ex.)

AMP: Psychischer und somatischer Befund des AMP-Systems (Summenwert).

Die Intensität der einzelnen Items wurde mit 1-3 gewichtet.

FGL: Die Fehlerzahl beim Halten der Sonde in das größere Loch.

Der Lithium-Quotient (s. Abb. 8) fiel bei der Behandlung mit 50% Lithium-Aspartat auf seinen niedrigsten Wert ab. Beim AMP-Summenscore ergab sich eine deutliche

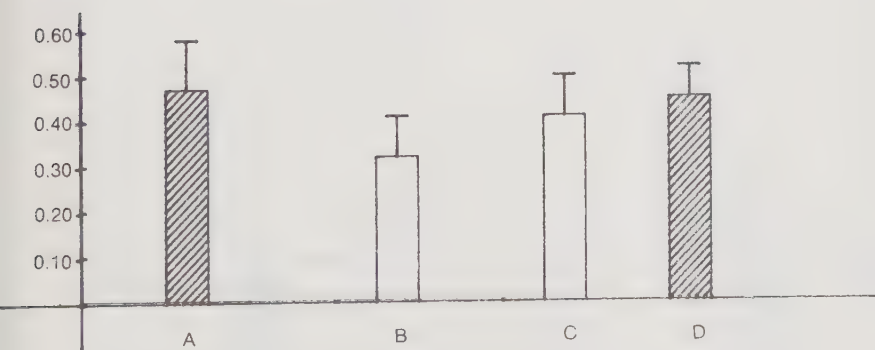


Abb. 8

Darstellung des Lithium-Quotienten (Li ex : Li intr) bei den verschiedenen Medikationen (s. Abb. 5).

Ordinate: Lithium-Quotient

Abszisse: die Untersuchungsabschnitte A - D (vgl. Legende Abb. 5)

Verschlechterung (s. Abb. 9). Bei den Untersuchungen mit der motorischen Leistungsserie nach SCHOPPE kam es zu einer Verringerung der Fehlerzahl beim Halten der Sonde in das größere Loch (s. Abb. 10).

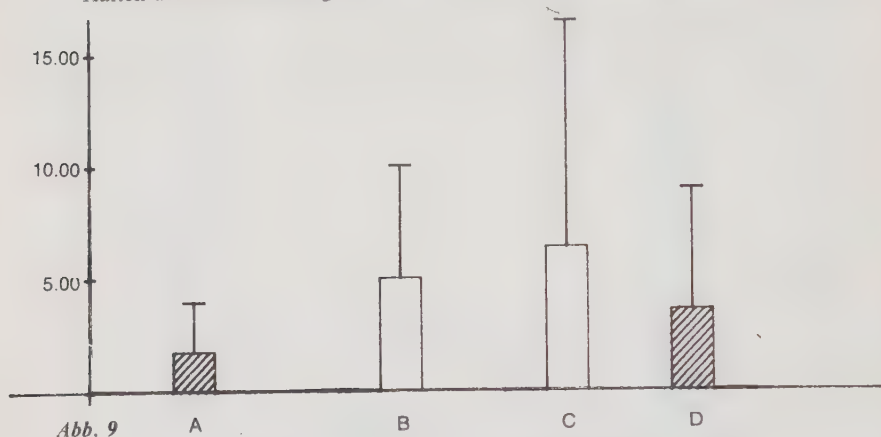


Abb. 9 Ordinate: Darstellung des AMP-Summen-Scores ($\pm$ Standardabweichung) bei den verschiedenen Medikationen (Abszisse) A — D (s. Abb. 5). Ein höherer Wert bedeutet eine klinische Verschlechterung.

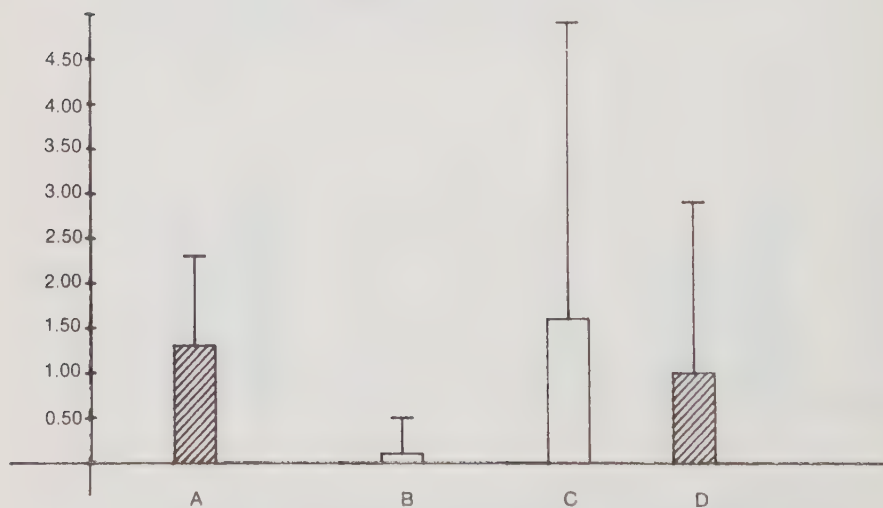


Abb. 10 Motorische Leistungsserie nach SCHOPPE. Dargestellt ist die Fehlerzahl beim Halten der Sonde in das größere (Ordinate) Loch ($\pm$ Standardabweichung) bei den verschiedenen Medikationen (Abszisse) A — D (s. Abb. 5)

Die anschließende 100%ige Erhöhung der Lithium-Aspartat-Dosis (Tabelle 5)

Tabelle 5 Signifikante Veränderungen ($p < 0,05$) bei der Medikationsumstellung von 50% Lithium-Aspartat auf 100% Lithium-Aspartat

	Dosis	Li ex.	Li intr.	Bfs
50% Li	$\bar{x} \approx 18,7$	0,53	0,17	23,4
Asp.	$\pm 4,3$	$\pm 0,08$	0,04	$\pm 14,7$

100% Li	$\bar{x} \approx 37,0$	0,99	0,41	10,6
Asp. Sx	$\pm 8,6$	$\pm 0,16$	$\pm 0,14$	$\pm 8,4$

Abkürzungen s. Tabelle 4:

Bfs : Befindlichkeitsskala nach von ZERSSEN in den Parallelformeln Bfs und Bfs¹.

führte zu einer Erhöhung der Lithium-Serumkonzentration und der intraerythrozytären Lithium-Konzentration. Es kam dabei zu einer Verbesserung im Bfs-Score (s. Abb. 11), alle anderen Mittelwertdifferenzen waren nicht signifikant.

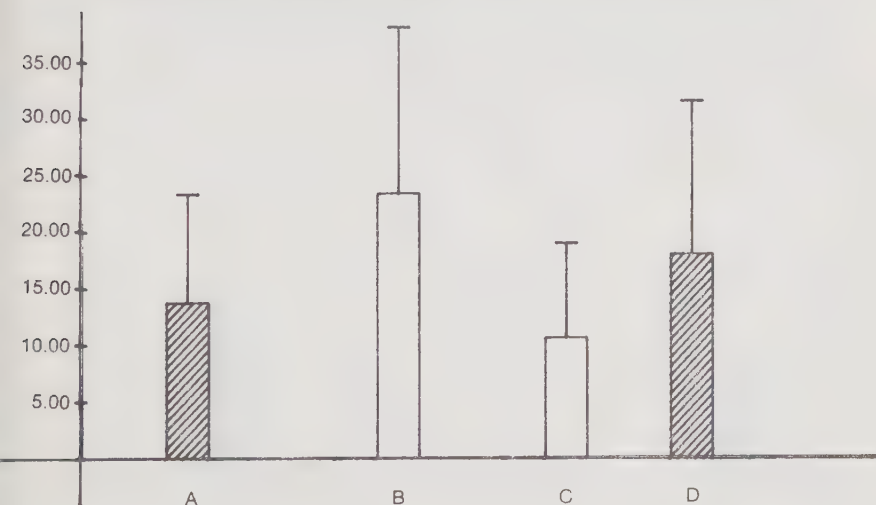


Abb. 11

Ordinate: Der Bfs-Score nach von ZERSSEN ($\pm$ Standardabweichung) bei den verschiedenen Medikationen (Abszisse) A — D (s. Abb. 5).

Ein höherer Wert bedeutet eine klinische Verschlechterung.

Die anschließende Umstellung von 100% Lithium-Aspartat auf 100% Lithium-Sulfat (s. Tabelle) 6

Tabelle 6 **Signifikante Veränderungen ($p < 0,05$) bei der Medikationsumstellung von 100% Lithium-Aspartat auf 100% Lithium-Sulfat.**

		FDKL	TZ1
100% LiAsp.	$\bar{x} =$	12,4	84,0
Sx		$\pm 12,5$	$\pm 11,5$
100% Li als Li ₂ SO ₄	$\bar{x} =$	33,1	92,0
Sx		$\pm 33,0$	$\pm 14,9$

Abkürzungen:

FDKL: Fehlerdauer beim Halten der Sonde in das kleinere Loch des SCHOPPE-Untersuchungsgerätes zur Bestimmung des Tremorausmaßes.

TZ1: Häufigkeit des Tappings in der 1. Zeithälfte (Untersuchungsteil der motorischen Leistungsserie nach SCHOPPE).

brachte einen Abfall der Lithium-Serumkonzentration. Die Fehlerdauer im MLS-Untersuchungsgang beim Halten der Sonde in das kleinere Loch stieg ebenso wie die maximale Häufigkeit, mit der die Patientinnen mit der Sonde auf das Gerät tippten (Tapping 1. Zeithälfte) an (s. Abb. 12, 13).

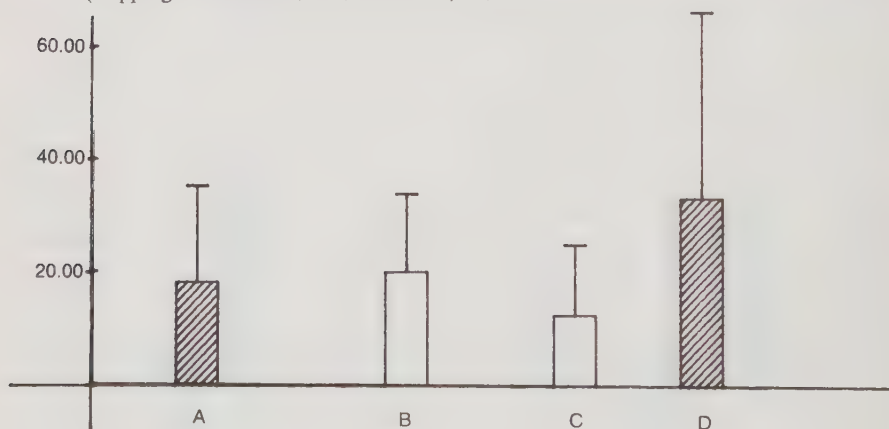


Abb. 12

Motorische Leistungsserie nach SCHOPPE.

Ordinate: Fehlerdauer beim Halten der Sonde in das kleinere Loch des Untersuchungsgerätes ($\pm$ Standardabweichung) bei den verschiedenen Medikationen (Abszisse) A — D (s. Abb. 5).

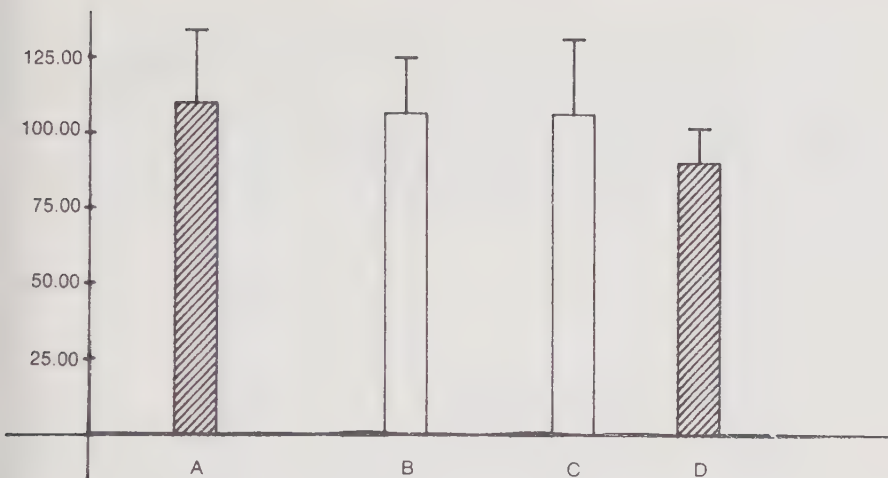


Abb. 13

Motorische Leistungsserie nach SCHOPPE.

Anzahl der Tippbewegungen (Ordinate), die in einer vorgegebenen Zeit ausgeführt wurden (Tapping 1. Zeithälfte) bei den verschiedenen Medikationen (Abszisse) (s. Abb. 5) A - D.

Beim Vergleich der Ergebnisse unter der Bedingung 50% Lithium-Aspartat mit der Bedingung 100% Lithium-Sulfat (s. Tabelle 7)

Tabelle 7 **Signifikante Unterschiede zwischen 50% Lithium-Aspartat und 100% Lithium-Sulfat ($p < 0,05$)**

	Li ex.	Li intr.	Q	VIS-A1	Umstecken
50% LiAsp.	0,53 $\pm 0,08$	0,17 $\pm 0,05$	0,32 0,09	45,7 $\pm 6,80$	441 ± 71
100% Li ₂ SO ₄	0,75 $\pm 0,11$	0,33 $\pm 0,05$	0,45 0,07	50,8 $\pm 3,96$	422 $\pm 65,6$

Abkürzungen s. Tabelle 4:

VIS-A1: Befindlichkeitsselbstbeurteilungs-Skala, die von den Patientinnen täglich vor dem Schlafengehen ausgefüllt wurde. Die Frage lautete: Wie energiegeladen fühlen Sie sich heute?

Ein höherer Wert bedeutet eine klinische Verschlechterung.

Umstecken: Untersuchungsgang der motorischen Leistungsserie nach SCHOPPE.

Ein höherer Wert bedeutet eine klinische Verschlechterung.

ergaben sich folgende, auf dem 5% Niveau signifikante Mittelwertunterschiede: Die Lithium-Serumkonzentration war deutlich, jedoch nicht genau dosisproportional angestiegen, ebenso wie die intraerythrozytäre Lithium-Konzentration. Der Lithium-Quotient war nach Behandlung mit Lithium-Sulfat erheblich höher; die Patientinnen fühlten sich, als sie mit 100% Lithium-Aspartat behandelt wurden, wie aus dem VIS-A-Fragebogen hervorgeht, wohler und konnten die Stifte im MLS-Untersuchungsgang schneller umstecken (s. Abb. 14, 15). Sie waren am Ende des

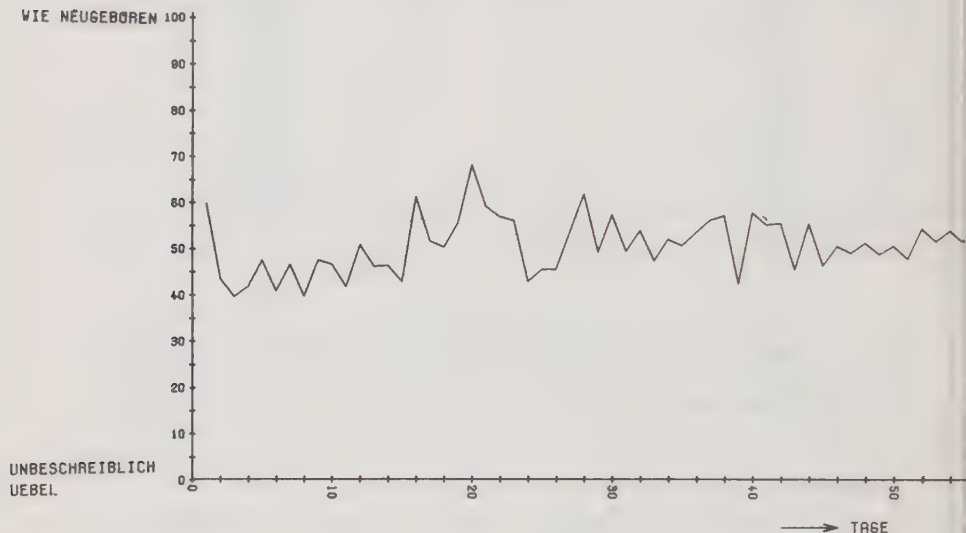


Abb. 14

Darstellung der Ergebnisse des täglich vor dem Schlafengehen ausgefüllten VIS-A-Fragebogens. Die Abbildung zeigt die Antworten auf die Frage 1 (Ordinate): Wie wohl fühlen Sie sich heute?

Abszisse: Zeitachse (d)

Ein Wert von 50 bedeutet, daß die Patientinnen sich so ausgeglichen fühlten wie immer.

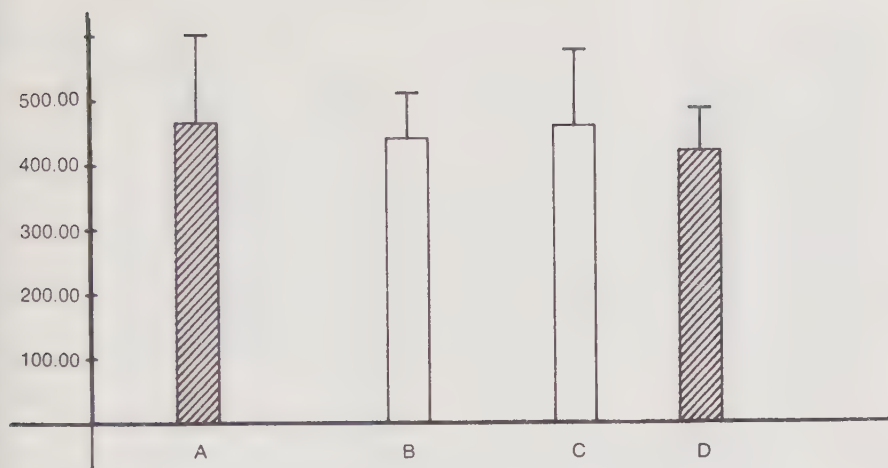


Abb. 15

Motorische Leistungsserie nach SCHOPPE.

Dargestellt ist die Zeitdauer (Ordinate), die die Patientinnen benötigten, um die Stifte in das Untersuchungsgerät zu stecken, jeweils bei den verschiedenen Medikationen (Abszisse) (s. Abb. 5) A - D.

Ein höherer Wert bedeutet eine klinische Verschlechterung.

Untersuchungsgang beim MLS-Teil Aiming (möglichst schnelles Tippen auf 20 hintereinander liegende Punkte) schneller als zu Beginn der Untersuchung — jeweils mit der gleichen Medikation von 100% Lithium-Sulfat (s. Tabelle 8, Abb. 16).

Tabelle 8 **Signifikante Differenzen ($p < 0,05$) zwischen der Ausgangsmedikation von 100% Lithium-Sulfat und der abschließenden Kontrollperiode mit 100% Lithium-Sulfat.**

	Dosis	Aiming
100% Li als Li_2SO_4	$\bar{x} = 35,1$	110
Sx	$\pm = 8,2$	$\pm 24,2$
Ausgangsmedikation		
100% Li als Li_2SO_4	$\bar{x} = 36,0$	91
Sx	$\pm = 12,0$	$\pm 11,6$
Abschließende Kontrollperiode		

Aiming: Möglichst schnelles Tippen auf 20 hintereinander liegende Punkte des MLS-Gerätes nach SCHOPPE. Ein höherer Wert bedeutet eine klinische Verschlechterung.

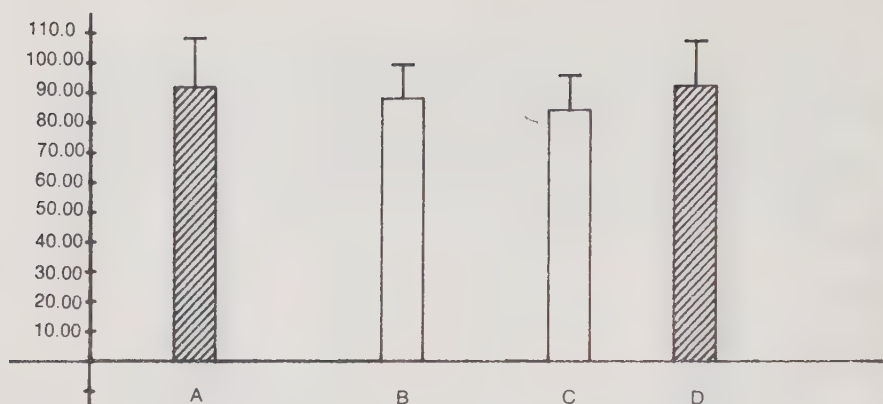


Abb. 16

Motorische Leistungsserie nach SCHOPPE.

Die Abbildung zeigt (Ordinate) die Ergebnisse des Untersuchungsgangs Aiming (möglichst schnelles Tippen auf 20 hintereinander liegende Metallpunkte) bei den verschiedenen Medikationen (Abszisse) A — D (s. Abb. 5). Ein höherer Wert bedeutet eine klinische Verschlechterung.

Die Auswertung der von den Patientinnen täglich ausgefüllten Fragebögen ergab ein signifikantes Ergebnis im FRIEDMAN-Test bei der Beantwortung der Frage 2 (wie energiegeladen fühlen Sie sich heute?) Das Ergebnis weist darauf hin, daß die Antworten der Probandinnen während der Kontrollperiode sich statistisch bedeutsam unterschieden.

FRISCH UND
ENERGIEGELADEN

SCHRECKLICH MUDE

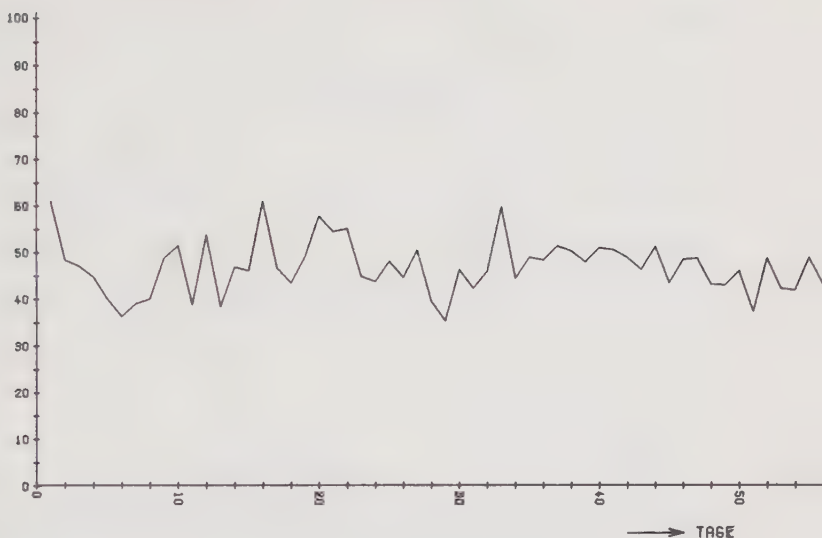


Abb. 17

Darstellung der Ergebnisse der täglich von den Patientinnen ausgefüllten VIS-A-Fragebögen (Ordinate) bei den verschiedenen Medikationen A — D (s. Abb. 5) auf die Frage: Wie energiegeladen fühlen Sie sich heute? Ein Zahlenwert von 50 bedeutet, daß sich die Patientinnen so fühlten wie immer.

Folgende Mittelwerte unterscheiden sich nicht signifikant auf dem 5% Niveau, erscheinen jedoch wesentlich im Zusammenhang der Fragestellung der hier vorgelegten Arbeit. Die Serum-Aspartat-Konzentrationen weisen keinen signifikanten Unterschied auf bei der Behandlung mit Lithium-Aspartat im Vergleich zu Lithium-Sulfat (s. Tabelle 9).

Tabelle 9 Aspartatkonzentrationen bei den verschiedenen Medikationsbedingungen (siehe Abb. 5).

verabreichte Medikation (mmol)	Aspartat in Serum (mg/ml)
50% LiAsp. $\bar{x} = 18,7 \pm 4,3$	$1,42 \pm 1,4$
100% LiAsp. $\bar{x} = 37,0 \pm 8,6$	$1,74 \pm 1,7$
100% Li als Li_2SO_4 $\bar{x} = 36,0 \pm 12,5$	$1,13 \pm 0,98$

Dies war allerdings auch nicht zu erwarten: Die Patientinnen wogen im Mittel 72,3 kg; bei der Annahme von 100% Verteilung von Asparaginsäure im Gesamtkörperwasser und bei 60 Gewichtsprozent Körperwasser ergibt sich ein Verteilungsvolumen von 43,4 l. Als die Patientinnen die 100% Lithium-Aspartatmedikation einnahmen, betrug die mittlere abendliche Dosis 18,5 mmol Lithium-Aspartat. Bei vollständiger Resorption ohne Berücksichtigung der renalen Ausscheidung von Asparaginsäure mußte sich eine Erhöhung der Asparaginsäurekonzentration um 0,43 mmol/l ergeben. Da jedoch die Asparaginsäure erst 12 Stunden nach der letzten Tabletteneinnahme am nächsten Morgen bestimmt wurde und die Halbwertszeit von Asparaginsäure im Blut mit etwa 1 Stunde anzusetzen ist, *liegt die zu erwartende Erhöhung der Aspartatkonzentration mit 0,105 mmol/l bei einem Normalwert von 20 ± 5 mmol/l innerhalb der Streuung des Normalwerts.

Die nach der dreiwöchigen Behandlung mit 100% Lithium-Aspartat gefundene Lithium-Menge im über 24 Stunden gesammelten Urin unterschied sich nicht signifikant von der Lithium-Menge, die im Harn nach Gabe von 100% Lithium-Sulfat während der abschließenden Kontrollperiode gefunden wurde (s. Tabelle 10, Abb. 18)

**persönliche Mitteilung, Prof. Dr. R. Averdunk, Institut für klinische Chemie und klinische Biochemie der Freien Universität Berlin.*

Tabelle 10

Lithium-Ausscheidung im Harn
in Prozent der verabreichten Lithium-Dosis

verabreichte Med. (mmol/d)

100% LiAsp. $\bar{x} = 37,0 \pm 8,6$

76,6%

$\pm 17,4$

100% Li als Li_2SO_4 $\bar{x} = 36,0 \pm 12,5$

80,3%

$\pm 13,1$

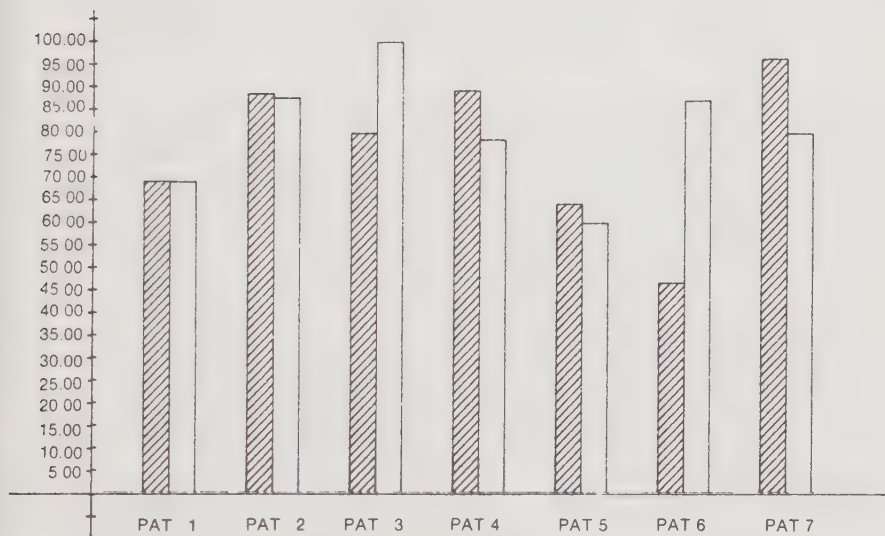


Abb. 18

Darstellung der gesammelten 24-Stunden-Harn ausgeschiedenen Lithium-Menge (Ordinate) in Prozent der verabreichten Dosis (Aspartat gestrichelt).
Abszisse: Patienten 1 — 7.

Wir berechneten nach der von Cockcroft und Gault (1976) angegebenen Formel die theoretische Creatininausscheidung pro Tag (s. Tabelle 11).

Creatinin [mg/d] = $28 - \text{Alter in Jahren} / 5 - 15\% \text{ Körpergewicht}$

Tabelle 11 **Ergebnisse der im 24-h-Harn gemessenen Lithium- und Creatinausscheidung**

		<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>	<i>IV</i>	<i>V</i>	<i>VI</i>	<i>VII</i>	<i>VIII</i>	<i>IX</i>
<i>Pat.</i>	<i>1</i>	46	70	68,8	68,9	878,6	1134	1119	0,79	1,01
	<i>2</i>	50	82	88,8	87,5	1904	1702	1255	1,51	1,36
	<i>3</i>	41	67	79,7	100	989	1444	1228	0,88	1,09
	<i>4</i>	46	91	89,3	78,4	1357	1248	1454	0,93	0,85
	<i>5</i>	48	79	64,2	60	939	895	1236	0,76	0,72
	<i>6</i>	37	69	46,7	87,3	1450	1290	1208	1,2	1,07
	<i>7</i>	39	48	96,6	80	1107	964	816	1,36	1,18

I *Alter in Jahren*

II *Gewicht in kg*

III *In 24-h-Harn ausgeschiedene Lithiummenge in Prozent der Lithium-aspartatmedikation*

IV *In 24-h-Harn ausgeschiedene Lithiummenge in Prozent der Lithium-sulfatmedikation*

V *In 24-h-Harn gemessene Creatinmenge (mg) bei der Behandlung mit Lithiumaspartat*

VI *Im 24-h-Harn gemessene Creatinmenge (mg) bei der Behandlung mit Lithiumsulfat*

VII *theoretisch zu erwartende 24-h-Creatinausscheidung (mg)*

VIII *Quotient aus gemessener Creatinmenge bei Lithiumaspartattherapie/theoretisch zu erwartende Creatinmenge*

IX *Quotient aus gemessener Creatinmenge bei Lithiumsulfattherapie/theoretisch zu erwartender Creatinmenge*

4. Diskussion

Unverständlich erscheint zunächst, weshalb es von großem Vorteil für die Behandlung, besonders in Bezug auf unerwünschte Nebenwirkungen sei, wenn Lithium-Aspartat gemäß der Hypothese von CONSRUCH et al. aus dem Jahre 1974 im Vergleich zu anderen Lithium-Präparaten intrazellulär in höherer Konzentration vorläge. Denn der bisher unbekannte biochemische Mechanismus der therapeutisch erwünschten Lithium-Wirkung muß ebenso wie der der Nebenwirkungen doch wohl intrazellulär lokalisiert sein. Wirkungen und Nebenwirkungen von Lithium korrelieren mit der intrazellulären Lithium-Konzentration. Selbst wenn Lithium-Aspartat bei niedrigeren Serumspiegeln (0,2 bis 0,73 mmol/l, STUCKI et al., 1981) intrazellulär in gleicher Konzentration vorläge wie herkömmliche Lithium-Salze bei Serumkonzentrationen von 0,6 bis 1,0 mmol/l, ergibt sich hieraus kein evidenter Vorteil.

Die Ergebnisse des in vitro-Teils der hier vorgelegten Arbeit müssen dahingehend interpretiert werden, daß die Kinetik von Lithium-Aspartat keine andere ist als die von Lithium-Chlorid. Der Unterschied in der mittleren intraerythrozytären Lithium-Konzentration (Lithium-Aspartat $\bar{x} = 0,34$; Lithium-Sulfat $\bar{x} = 0,33$ mmol/l) ist zwar signifikant auf dem 5% Niveau, erscheint jedoch mit einer Differenz von 0,01 mmol/l irrelevant; die intraerythrozytären Lithium-Konzentrationen nach kürzeren Inkubationszeiten sind nahezu identisch. Die Inkubationsbedingungen entsprachen denen anderer Autoren (PANDEY und DAVIS, 1979).

Die Hämolyse ist mit 0,23% minimal, der Abfall der Glukosekonzentration von 1,982 g/l auf 1,60 g/l ist auf einen intakten Stoffwechsel der vitalen Erythrozyten zurückzuführen. Beim Blick auf die einzelnen Verläufe der untersuchten 7 manisch-depressiven Patientinnen fällt auf, daß etwa 1 Woche, nachdem sie 50% der herkömmlichen Lithium-Dosis in Form von Lithium-Aspartat erhalten hatten, 2 Patientinnen eine mittelschwere psychotische Dekompensation erlitten. Patientin 1 wurde schwer depressiv, unterbrach für 3 Tage ihre Medikation und konnte nur mit viel Engagement der Ambulanzschwester von der weiteren Notwendigkeit einer Dauermedikation überzeugt werden. Es entstand der Eindruck, daß die Patientin nur noch sehr viel schlechter mit den Schwierigkeiten, die sich aus der Beziehung mit ihrem kranken Mann ergaben, umgehen konnte. Später, unter der höheren Lithium-Medikation mit 100% Lithium-Aspartat und dann mit 100% Lithium-Sulfat, ertrug sie z.B. zwei kurzfristige Krankenhausaufenthalte ihres Ehemannes besser und konnte schließlich ihre Ausbildungsarbeit beenden. Die 6. Patientin erschien, nachdem sie über 1 Woche die 50% Lithium-Aspartat-Dosis erhalten hatte, maniform im Sinne einer gereizten Manie. Die Symptomatik nahm an Schwere zu, schließlich war die Patientin für 6 Wochen arbeitsunfähig erkrankt und erhielt vom 30. Untersuchungstag an 300 mg Perazin und bis zu 60 mg Diazepam zusätzlich. Es erschien im Sinne der Patientin, sie während der abschließenden Kontrollperiode mit einer größeren Lithium-Dosis (60 mmol Lithium als Lithium-Sulfat pro die) zu behandeln als vor der Umstellung (48 mmol Lithium als Lithium-Sulfat pro die).

Die übrigen Patientinnen zeigten in ihren Verläufen keine Veränderungen während des Untersuchungszeitraums, die über ein für sie typisches Maß hinausgingen — es ging ihnen unter den verschiedenen Medikationen jeweils gleich gut bzw. schlecht.

Aus den in vivo-Ergebnissen geht deutlich hervor, daß Lithium-Aspartat keine besondere Affinität zum Intrazellulärraum hat; der Lithium-Quotient ist bei der von CONSRUCH et al. (1974) empfohlenen Tagesdosis von 18,7 mmol Lithium-Aspartat sogar signifikant *niedriger* als bei der ursprünglichen Medikation von 35,1 mmol Lithium als Lithium-Sulfat bzw. 36 mmol Lithium als Lithium-Sulfat in der abschließenden Kontrollperiode.

Auffällig erscheint, daß bei der Reduktion der Tagesdosis von 35,1 mmol Lithium als Lithium-Sulfat auf 18,7 mmol Lithium-Aspartat die Lithium-Serumkonzentration nur von 0,84 mmol/l auf 0,53 mmol/l abfällt. Da gleichzeitig jedoch die intraerythrozytäre Lithium-Konzentration von 0,4 mmol/l auf 0,17 mmol/l abnimmt, ist zu vermuten, daß Li-Aspartat langsamer resorbiert wird als Li-Sulfat und damit bei der Blutabnahme 12 Stunden nach der letzten Tabletteneinnahme der zeitliche Abstand zum Lithium-Serumgipfel bei Lithium-Aspartat geringer ist. So ist wahrscheinlich auch der signifikant höhere Lithium-Serumspiegel nach Gabe von 37,0 mmol Lithium-Aspartat im Vergleich zum Serumspiegel nach Gabe von 36,0 mmol Lithium als Lithium-Sulfat, zu erklären. Die entsprechenden intraerythrozytären Konzentrationen unterscheiden sich nicht signifikant. Wenn Lithium-Aspartat eine besondere Affinität zum Intrazellulärraum hätte und die Patientinnen mit deutlich niedrigeren Dosen von Lithium-Aspartat ähnliche intrazelluläre Lithium-Konzentrationen aufwiesen, müßten sie sich nach der Erhöhung der Lithium-Aspartat-Dosis um 100 % deutlich im Intoxikationsbereich befinden und erheblich mehr Nebenwirkungen äußern, verglichen mit denjenigen nach Gabe der praktisch gleichen Menge Lithium-Sulfat.

Dies ist jedoch keineswegs der Fall - im Gegenteil: Nachdem bereits die Reduktion der Lithium-Dosis von 35,0 mmol Lithium als Lithium-Sulfat auf 18,7 mmol Lithium-Aspartat pro die zu einem signifikant höheren AMP-Summen-Score geführt hat - die Patientinnen also von den Therapeuten als deutlich kränker beurteilt wurden - führte die Verdoppelung der Lithium-Aspartat-Dosis auf 37,0 mmol pro die dazu, daß die Patientinnen sich in der Befindlichkeits-Selbstbeurteilungs-Skala nach ZERSSEN deutlich besser einschätzten.

Im Vergleich zu einer repräsentativen Eichstichprobe aus der Durchschnittsbevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ($12,16 \pm 9,39$) wiesen die Patientinnen nach Einnahme der verdoppelten Lithium-Aspartat-Dosis keine depressive Symptomatik auf, während sie mit einer Medikation von 18,7 mmol Lithium-Aspartat deutlich depressiv waren. Außerdem fühlten sie sich (VIS-A 1) nach Gabe von 50% Lithium-Aspartat (18,7 mmol) weniger wohl als 36,0 mmol Lithium als Lithium-Sulfat.

Die Betrachtung der Daten aus der motorischen Leistungsserie nach SCHOPPE ergibt folgendes Bild:

Die Fehlerzahl beim Halten der Sonde in das größere Loch — als Ausdruck des Lithium-induzierten Fingertremors — sank nach der Umstellung von 100% Lithium-Sulfat auf 50% Lithium-Aspartat von $\bar{x} = 1,3$ auf $\bar{x} = 0,1$ ab. Dies muß nicht verwundern, da gleichzeitig die intraerythrozytäre Lithium-Konzentration von 0,4 auf 0,17 und die Lithium-Serumkonzentration von 0,84 auf 0,53 abfiel; da die unerwünschten Nebenwirkungen mit den Lithium-Serumspiegeln sowie mit den intrazellulären Lithium-Konzentrationen korrelieren, und ein niedrigerer Serumspiegel weniger Nebenwirkungen induziert. Besonders auffällig und interpretationsbedürftig erscheinen allerdings die beim „Tapping“ erzielten Werte. Es zeigt sich hier ein eindeutiger Trend in Richtung einer Geschwindigkeitszunahme unter 100% Lithium-Sulfat. Als mögliche Hypothese könnte diskutiert werden, daß die Patientinnen unter

50% Lithium-Aspartat durch die depressive Stimmungslage, unter 100% Lithium-Aspartat aber durch den im Vergleich zur Situation unter der üblichen Lithium-Sulfat-Medikation erhöhten Serumspegel in ihrer Motorik gehemmt waren. Das Besondere beim Tapping liegt darin, daß hier nicht ein Zusatzsignal vorgegeben wird, dem der Patient folgen soll, sondern daß quasi sein spontanes motorisches Niveau, allerdings unter einer Motivation (so schnell wie möglich), zu erfassen versucht wird.

Verglichen mit den bei Berufsschülern und Studenten erhobenen Normalwerten des MLS-Untersuchungsganges waren die Patientinnen unabhängig von der jeweiligen Lithium-Medikation schlechter in ihren Ergebnissen bei verschiedenen Teilabschnitten (Fehlerzahl und Fehlerdauer beim Halten des Stiftes in das kleinere Loch, Fehlerdauer des Liniennachfahrens, Dauer des Aimings und des Umsteckens). Die Unterschiede können auf der Unvergleichbarkeit der Patientenpopulation mit den Berufsschülern und Studenten, auf die teilweise depressive Stimmungslage der Patientinnen und auf die Lithium-Medikation bezogen werden.

Insgesamt lassen sich aus den Ergebnissen der motorischen Leistungsserie keine allzu weit reichenden Schlüsse ziehen, da bei dem von uns verwandten Untersuchungsdesign Übungseffekte nicht auszuschließen sind. Dies zeigt sich besonders bei der Dauer des Aimings, wo die Patientinnen unter nahezu identischer Medikation von Lithium-Sulfat bei der abschließenden Kontrollperiode deutlich schneller waren. Insgesamt scheint die Tatsache, daß eine Medikation von 100% Lithium-Aspartat wegen des Drageeeinhalts von 3,2 mmol eine tägliche Einnahme von maximal 18 Dragees (Patientin 6) bedeutete, zu keiner besonderen Belastung der Patientinnen geführt zu haben. Nur die Patientin 1 führte ihre damalige Medikation von 14 Lithium-Aspartat pro die mit als Grund für ihre Unterbrechung der Medikation an, als sie schwer depressiv war.

GREIL et al. hatten 1974 eine unvollständige Resorption von Lithium-Aspartat-Dragees gefunden. Aus den hier vorgelegten Daten (Tabelle 12) geht hervor, daß Lithiumaspartat etwa gleich gut wie Lithiumsulfat resorbiert wird.

Wir interpretieren die bei den Patientinnen in 24-h-Harn gefundene Creatininmenge weitgehend im Sinne einer vollständigen Harnsammlung. Wir fanden keinen signifikanten Unterschied in der in 24-h-Harn gefundenen Lithiummenge zwischen Lithium-Aspartat und Lithium-Sulfat.

Es kann freilich nicht ausgeschlossen werden, daß in den Jahren seit der Münchener Studie und unserer Untersuchung Veränderungen in der Galenik der Präparate vorgenommen wurde. Die mit 76,3% nach Gabe von Lithium-Aspartat und 80,3% nach Gabe von Lithium-Sulfat unvollständige renale Lithium-Ausscheidung kann daher mit ähnlichen Resorptionsquoten beider Satze erklärt werden.

Die Patientin 5 klagte während der gesamten Untersuchungsperiode als einzige häufig über Durchfälle, die ihre mit 64,2% bei Lithium-Aspartat-Therapie geringe Lithium-Ausscheidung erklären können, da bei Durchfällen die Resorption von Lithium geringer ist.

Tabelle 12 **Ergebnisse der in 24-h-Harn gemessene Lithium- und Creatininausscheidung**

		<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>	<i>IV</i>
<i>Pat</i>	<i>1</i>	68,8	68,9	0,79	1,01
	<i>2</i>	88,8	87,5	1,51	1,36
	<i>3</i>	79,7	100	0,88	1,089
	<i>4</i>	89,3	78,4	0,93	0,85
	<i>5</i>	64,2	60	0,76	0,72
	<i>6</i>	46,7	87,3	1,2	1,07
	<i>7</i>	96,6	80	1,36	1,18

I *In 24-h-Harn ausgeschiedene Lithiummenge in Prozent der Lithium-aspartatmedikation*

II *In 24-h-Harn ausgeschiedene Lithiummenge in Prozent der Lithium-sulfatmedikation*

III *Quotient aus in 24-h-Harn gemessener Creatininmenge bei Lithium-aspartattherapie/theoretisch erwarteter Creatininmenge*

IV *Quotient aus in 24-h-Harn gemessener Creatininmenge bei Lithium-sulfattherapie/theoretisch erwarteter Creatininmenge*

Bei ihr und bei der Patientin 1 während der Lithium-Aspartat-Therapie kann unvollständige Harnsammlung vermutet werden. Allerdings sind Abweichungen von der theoretisch berechneten täglichen Creatininproduktion in der Größenordnung von 1/3 aufgrund der nur zweimaligen Bestimmung zu erwarten.* Auffällig ist ferner, daß die Patientin 6, bei der wir vollständige Harnsammlung annahmen, der Behandlung mit Lithium-Aspartat mit 46,7% deutlich weniger Lithium im Urin ausschied als bei der späteren Kontrollperiode mit Lithium-Sulfat-Therapie (86,3%). Sie war allerdings mit der Lithium-Aspartat-Therapie deutlich manisch.

Da wir in unserer Untersuchung die täglich aufgenommene Natriummenge nicht bestimmen konnten, kann nur erwartet werden, daß eventuell die Patientin 5 weniger Natrium zu sich genommen hat, als sie manisch war, und sie deshalb weniger Lithium im Urin ausschied.

Die hier vorgelegten Ergebnisse bestätigen die von GREIL et al. 1974 angenommene Hypothese, daß Lithium -Aspartat keinen ersichtlichen Vorteil gegenüber anderen

*persönliche Mitteilung, Dr. Kampf, Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt Nephrologie, Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin.

Lithium-Salzen aufweist. Ob, wie die Befunde von DEMISCH et al. aus dem Jahre 1978 es nahe legen, Lithium-Aspartat innerhalb der ersten 3-6 Tage schneller in die Zellen eindringt, kann anhand unseres Untersuchungsdesigns nicht geklärt werden. Für uns stand die klinische Anwendung von Lithium-Aspartat im Vordergrund. Aus unserer Sicht sprechen die von STUCKI et al. 1981 vorgelegten Ergebnisse nicht für einen Vorteil von Lithium-Aspartat gegenüber anderen Lithium-Salzen bei der Behandlung manisch-depressiver Patienten besonders wegen der häufig eingesetzten antidepressiven und neuroleptischen Zusatzmedikation, die die von ihm untersuchten Patientin überwiegend erhielten. Auch herkömmliche Lithium-Salze bewirken in einer Dosierung von $0,4 \pm 0,16$ mmol/l zusammen mit Neuroleptika und/oder Antidepressiva einen hinreichenden Schutz vor psychotischen Dekompensationen (EBARA, 1979). HULLIN berichtet (1979), daß die Wiedererkrankungsrate, die bei einem Serumspiegel von 0,4 - 0,59 14,8% beträgt, bei Serumspiegeln von 0,25 - 0,39 mmol/l auf 61,5% ansteigt. Der von CONSRUCH et al. (1974) angesprochene Vorteil einer schnelleren antimanischen Wirkung von Lithium-Aspartat erscheint aus heutiger Sicht nicht relevant, da es sich insgesamt als günstiger erwiesen hat, manische Patienten zunächst neuroleptisch zu behandeln, um sie zu einem späteren Zeitpunkt nach Kompensation der manischen Symptomatik prophylaktisch mit Lithium weiterzubehandeln (HAASE, 1977, RAFAELSEN et al., 1983). Die im Serum gemessenen Aspartat-Konzentrationen entsprechen den in der Literatur angegebenen Normalwerten. Wir fanden keinen Unterschied in der Serum-Aspartat-Konzentration nach oraler Gabe von Lithium-Aspartat. Zu fragen ist, inwieweit Lithium-Aspartat nach oraler Gabe als undissoziiertes Salz resorbiert wird, und ob nicht durch Umsalzeffekte ein Großteil des oral gegebenen Lithium-Aspartats als dissoziiertes Ion oder undissoziiert mit anderen im Körper vorhandenen Anionen die Zelle erreicht.

5. Zusammenfassung

CONSRUCH et al. kamen 1974 auf der Suche nach einem Lithium-Präparat, das bei gleicher Wirksamkeit weniger Nebenwirkungen hat, zu überraschenden Ergebnissen: Sie fanden, daß Lithium-Aspartat bei Serumkonzentration von 0,3 - 0,4 mmol/l ebenso prophylaktisch wirksam war wie herkömmliche Lithium-Salze in üblichen Konzentrationen und nahmen eine besondere Kinetik von Lithium-Aspartat an, aufgrund der Lithium-Aspartat sich intrazellulär anreichere.

Obwohl nur wenige und in ihren Ergebnissen kontroverse Studien hierzu vorliegen, wird Lithium-Aspartat in der Bundesrepublik Deutschland therapeutisch eingesetzt (3/80 - 4/81 12 000 Packungen, entspricht 4,7%). Wir führten im Rahmen der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin 1981/82 folgende in vitro- und in vivo-Untersuchungen durch:

1. In vitro: Nach einer 1979 von PANDEY und DAVIS veröffentlichten Methodik, bei der Erythrozyten zunächst mit Lithium beladen und dann über 24 Stunden in 0,015 molarer Lithium-Lösung inkubiert werden (zum Erreichen des Steady State), untersuchten wir das Blut von 14 gesunden Versuchspersonen. Wir inkubierten ihre Erythrozyten parallel in aequimolarer Lithium-Aspartat- oder Lithium-Chlorid-Lösung und bestimmten danach die intraerythrozytäre Lithium-Konzentration.

2. In vivo: Insgesamt 7 manisch-depressive Patientinnen, die frei von psychotischer Symptomatik waren und keine neuroleptische oder antidepressive Zusatzmedikation benötigen, nahmen an der folgenden Untersuchungsreihe teil:

Ausgangsdosis Lithium als Lithium-Sulfat $x = 35,1$ mmol pro die, 7 Tage Lithium-Aspartat $\bar{x} = 18,7$ mmol pro die, danach 21 Tage lang Lithium-Aspartat $x = 37,0$ mmol pro die und eine abschließende Kontrollperiode von 28 Tagen mit Lithium als Lithium-Sulfat, $\bar{x} = 36,0$ mmol pro die.

Am Tag der jeweiligen Medikationsumstellung wurden folgende Parameter bestimmt: Lithium intrazellulär, Lithium extrazellulär; die Patientinnen beantworteten einen Befindlichkeitsfragebogen (BFS), ihr Gesundheitszustand wurde standardisiert beurteilt (AMP).

Täglich während der gesamten 2 Monate schätzten sich die Patientinnen auf einer Befindlichkeitsskala selbst ein (VIS-A).

Ergebnisse:

Die in vitro-Versuche ergaben eine mittlere intraerythrozytäre Lithium-Konzentration von 0,34 mmol/l nach Inkubation mit Lithium-Aspartat, die mit Lithium-Chlorid behandelten Erythrozyten enthielten $\bar{x} = 0,33$ mmol/l Lithium. Die Differenz von 0,01 mmol ist signifikant auf dem 5% Niveau, erscheint jedoch praktisch ohne Relevanz. In der klinischen Studie fanden wir, daß 2 Patientinnen etwa 10 Tage nach Umstellung auf Lithium-Aspartat ein mittelschweres Rezidiv erlitten.

Bei den übrigen 5 Patientinnen zeigten sich während der verschiedenen Behandlungsphasen keine typischen Veränderungen.

Die intrazelluläre Lithium-Konzentration sank bei der Behandlung mit 18,7 mmol Lithium-Aspartat von 0,4 auf 0,17 mmol/l ab; auch der Lithium-Quotient war niedriger als in den anderen Behandlungsphasen. Die Patientinnen wurden als

psychopathologisch auffälliger eingeschätzt und beurteilten sich selbst als kränker im Vergleich zu der Periode, wo sie $\bar{x} = 37,0$ mmol Lithium-Aspartat erhalten hatten. Wenn Lithium-Aspartat eine höhere Affinität zum Intrazellulärraum hätte, müßten die Patientinnen sich nach Gabe von 37,0 mmol Lithium-Aspartat pro die im Intoxikationsbereich befunden haben und hätten erheblich mehr unerwünschte Nebenwirkungen geäußert. Dies war keineswegs der Fall.

Aus den von uns erhobenen Befunden ergibt sich kein Anhalt für die Hypothese, daß Lithium-Aspartat sich stärker intrazellulär anreichere als andere Lithium-Salze. Wir können deshalb die Gabe von Lithium-Aspartat in deutlich niedrigerer Dosierung nicht empfehlen, auch unter dem Gesichtspunkt, daß doch wohl ausschließlich die intrazelluläre Lithium-Konzentration für Wirkungen und Nebenwirkungen verantwortlich ist und somit ein höherer Lithium-Quotient keinen ersichtlichen Vorteil in der Behandlung darstellt.

6. Literatur

1. ALBRECHT, J.: Effekte von Lithium auf die Schilddrüse. *Innere Med.* 7, 69-75 (1980).
2. ALBRECHT, J. und MÜLLER-OERLINGHAUSEN, B.: Zur klinischen Bedeutung der intraerythrozytären Lithium-Konzentration: Ergebnisse einer katamnestischen Studie. *Arzneimittel-Forschung, Drug Research* 26, 6, 1145-1159 (1976).
3. ALTAMURA, A.C., GOMENI, R., SACCHETTI, E., SMERALDI, E.: Plasma and Intracellular Kinetics of Lithium After Oral Administration of Various Lithium Salts. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 12, 59-63 (1977).
4. AMDISEN, A.: Monitoring of Lithium Treatment Through Determination of the Lithium Concentration. *Dan. med. Bull.* 22, 277-291 (1975).
5. AMDISEN, A.: The Estimation of Lithium in Urine. In: Johnson, F.M. (Hrsg.), *Lithium Research and Therapy*. 181-195, Academic Press, London, New York, San Francisco (1975).
6. BAASTRUP, P.C., SCHOU, M.: Lithium as a Prophylactic Agent, its Effects Against Recurrent Depressions and Manic-Depressive Psychosis. *Arch. Gen. Psychiat.* 16, 162-172 (1967).
7. BARNES, B.A., TEARS, R.J., BLOCK, D.M., BATSAKIS, J.G.: Serum Lithium. A Cap Survey Perspective. Suppl. to *Am. J. Clin. Pathol.* 68, 162-164 (1977).
8. BERGMAYER, H.U., BERNT, E., MÖLLERING, H., PFLEIDERER, G.: L-Aspartat und L-Asparagin. In: BERGMAYER, H.U. (Hrsg), *Methoden der enzymatischen Analyse*, 1141-1145, Weinheim Verlag Chemie (1977).
9. CADE, I.F.I.: Lithium Salts in the Treatment of Psychotic Excitement. *Med. J. Aust.* 2, 349-352 (1949).
10. CONSRUCH, U., ORTH, M., DEGKWITZ, R.: Zur klinischen Anwendung von Lithium-Aspartat. *Arzneimittel-Forschung, Drug Research* 24, 8, 1077-1079 (1974).
11. COTTON, F.A., WILKINSON, G.W.: In *Advanced Inorganic Chemistry*, 3rd Ed., Wiley, New York (1976).
12. COCKCROFT, D.W., GAULT, M.H.: Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron* 16, 31-41 (1976).

13. DAVIS, J.M.: Overview: Maintenance Therapy in Psychiatry: II. Affective Disorders. *Am. J. Psychiatry* 133, 1-13 (1976).
14. DEMISCH, L., GEBHARDT, P., BOCHNIK, H.J.: Zur Verbesserung der Lithium-Prophylaxe endogen phasischer Psychosen. Einfluß von L-Aspartat auf die Aufnahme und Eliminierung von Lithium. *Arzneimittel-Forschung, Drug Research* 28 (II) 9, 1517-1518 (1978).
15. EBARA, T.S., OTSUKI, WATANABE, S.: Prophylactic Effects of Lithium on Affective Disorders. *Seishin Shinkeigaku, Zasshi* 81, 821-832 (1979).
16. EHRLICH, B.E., DIAMOND, I.M., CLAUSEN, C., GOSENFELD, L., KAUFMANN-DIAMOND, S.: The Red Cell Membrane as a Model for Studying Lithium's Therapeutic Action. *In: COOPER, T.B., GERSHON, S., KLINE, N.S., SCHOU, M. (Hrsg.), Lithium Controversies und Unresolved Issues, Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford-Princeton, 758-767 (1979).*
17. FEIGHNER, J.P., ROBINS, E., GUZE, S.B., WOODRUFF, R.A., WINOKUR, G., MUNOZ, R.: Diagnostic Criteria for Use in Psychiatric Research. *Arch. Gen. Psychiat.* 26, 57-63 (1972).
18. FRAZER, A., MENDELS, J., SECUNDA, S.K., COCHRANE, C.M., BIANCHI, C.P.: The Prediction of Brain Lithium Concentrations from Plasma or Erythrocyte Measures. *J. Psychiat. Res.* 10, 1-7 (1973).
19. FYRÖ, B., SEDVALL, G.: The Excretion of Lithium. *In: JOHNSON, F.M. (Hrsg.), Lithium Research and Therapy, 287-312, Academ. Press, London, New York, San Francisco (1975).*
20. GREIL, W., SCHNELLE, K., SEIBOLD, S.: Intra-/extrazelluläres Lithium-Verhältnis. *Arzneimittel-Forschung, Drug Research* 24, 8, 1079-1084 (1974).
21. GREIL, W.: *Pharmakokinetik und Toxikologie des Lithiums. Bibliotheca psychiat.* No. 69-103, Krager, Basel (1981).
22. GROSS, W., RING, K.: Active Transport of Glutamin in *Streptomyces hydrogenans*. *Biochim. Biophys. Acta* 233, 652 (1971).
23. HAASE, H.J.: Therapie mit Psychopharmaka. 4. Erweiterte und neu bearbeitete Auflage. F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York (1977).
24. HELLWIG, B.: *Moderne Arzneimittel, Nachtrags- und Ergänzungsband. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft m.b.H., Stuttgart (1975).*
25. HULLIN, R.P.: Minimum Serum Lithium Levels for Effective Prophylaxis. *In: JOHNSON, F.N. (Hrsg.), Handbook of Lithium Therapy, 243-247, MTP Press Limited.*

26. KAMPF, D., MÜLLER-OERLINGHAUSEN, B., ALBRECHT, J.: Nierenfunktion bei Patienten unter langjähriger Lithiumbehandlung, AMI-Berichte 2:82, 126-130, Institut für Arzneimittel des Bundesgesundheitsamtes, Dietrich Reimer Verlag.
27. KLING, M.A., MANOWITZ, P., POLLACK, I.W.: Rat brain und serum lithium concentrations after injections of lithium carbonat and orotrat. J. Pharm. Pharmacol. 30, 368-370 (1978).
28. KÖNIG, P., SCHNEIDER, H.: Stand der Lithium-Behandlung in Österreich. Bibliotheca. psychiat. 161, 206-220, Krager, Basel (1981).
29. KROPF, D., MÜLLER-OERLINGHAUSEN, B.: Changes in learning, memory, and mood during lithium treatment. Acta psychiat. scand. 59, 97-124 (1979).
30. MÜHLBAUER, H.D., MÜLLER-OERLINGHAUSEN, B.: Praktische Grundsätze zur Lithium-Prophylaxe in der Psychiatrie (1982). (Sonderdruck).
31. MÜLLER-OERLINGHAUSEN, B.: 10 Jahre Lithium-Katamnese. Der Nervenarzt 48, 483-493 (1977).
32. MÜLLER-OERLINGHAUSEN, B.: Antidepressive Langzeitmedikation unter besonderer Berücksichtigung der Lithium-Salze. Der Nervenarzt 49, 507-517 (1978).
33. MÜLLER-OERLINGHAUSEN, B., ALBRECHT, J., KAMPF, D.: Lithium-Prophylaxe und Nierenfunktion. Der Nervenarzt 52, 113-115 (1981).
34. MÜLLER-OERLINGHAUSEN, B.: Neurologische Komplikationen im Laufe einer Lithium Behandlung. Aggressologie, 23, „B“: 77-79 (1982).
35. MÜLLER-OERLINGHAUSEN, B., FÄHNDRICH, E., COPER, H.: Längsschnittstudien zur Variabilität der MAO- und COMT-Aktivität unter Berücksichtigung der Lithium-Prophylaxe. In: BECKMANN, H., (Hrsg.), Biologische Psychiatrie, G. Thieme-Verlag, 189-198, Stuttgart, New York (1982).
36. NIELSEN-KUDSK, F., AMDISEN, A.: Analysis of the Pharmacokinetics of Lithium in Man. Eur. J. of Clin. Pharmacol. 16, 171-277 (1979).
37. PANDEY, G.N., DAVIS, I.M.: A Procedure for the Determination of Li⁺ Ratio in Vitro of Human Erythrocytes. In: COOPER, T.B., GERSHON, S., KLINE, N.S., SCHOU, M. (Hrsg.), Lithium Controversies and Unresolved Issues, 696-975. Ex. med. Amsterdam, Oxford-Princeton (1979).
38. PERSSON, G.: Lithium side effects in relation to dose and to levels and gradients of lithium in plasma. Acta psychiatrica scand. 55, 208-213 (1977).

39. RAFAELSEN, O.J., MÜLLER-OERLINGHAUSEN, B., HOLLISTER, L.E.: Psychopharmaka. Thieme-Verlag, Stuttgart (1983).
40. RING, K.: Angewandte Chemie. 82, 9, 343-355. Einige Aspekte des aktiven Aminosäuretransports (1970).
41. RING, K., GRIMM, E., SCHWARZ, M.: Wechselwirkung von L-Aspartat und Kaliumionen beim Transport in die Zelle. Arzneimittel-Forschung, Drug Research 26, Nr. 6, 1195-1201 (1976).
42. SCHARFETTER, C. (Hrsg.): Das AMP-System. Manual zur Dokumentation psychiatrischer Befunde. 4. Korrigierte Auflage, Stand Frühjahr 1981. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1981).
43. SCHOPPE, K.J.: Das MLS-Gerät. Ein neuer Testapparat zur Messung feinmotorischer Leistungen. Diagnostica XX/1, 43-46 (1974), Verlag für Psychologie, Dr. C.J. Hogrefe, Göttingen.
44. SCHOU, M., JUEL-NIELSEN, N., STRÖMGREN, E., VOLDDBY, H.: The Treatment of Manic Psychosis by the Administration of Lithium Salts. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 17, 250-260 (1954).
45. SCHOU, M.: Lithium Study 3. Distribution Between Serum and Tissues. Acta Pharmacol. 15, 115-124 (1958).
46. SCHOU, M.: Lithium-Behandlung der manisch-depressiven Krankheit: Information für Arzt und Patienten. Deutsche Übersetzung von Müller-Oerlinghausen, B., Stuttgart, New York: Thieme-Verlag (1980).
47. SCHOU, M.: Prophylaktische Lithium-Behandlung bei manisch-depressiver Krankheit: Erfahrungen und Fortschritte der letzten Jahre. Der Nervenarzt 54, 331-339 (1983).
48. SMITH, D.F., SCHOU, M.: Kidney function and lithium concentrations of rats given an injection of lithium orotate or lithium carbonate. J. Pharm. Pharmacol. 31, 161-163 (1979).
49. SIEGEL, S.: Nichtparametrische Statistische Methoden. Fachbuchhandlung für Psychologie, Verlagsabteilung (1976).
50. NIC, H.N., HULL, C.H., JENKINS, J.G., STEINBRENNER, K., BENT, D.H.: Statistical Package for the Social Sciences, Second Edition. McGraw Hill, New York (1975).
51. STUCKI, H.-R., WOGGON, B., SCHARFETTER, C.: Verträglichkeit von Lithium-Aspartat. Inaug.-Diss. Zürich (1981)

52. TERHAAG, B., SCHERBER, A., SCHAPS, P., WINKLER, H.: The distribution of lithium into cerebrospinal fluid, brain tissue and bile in man. *Int. J. clin. Pharmacol.* 16, 333-335 (1978).
53. TRAUTNER, E.M., MORRIS, R., NOACK, C.H., GERSHON, S.: The Excretion and Retention of Ingested Lithium and its Effect on the Ionic Balance of Man. *Med. Aust.* 42, 280-291 (1955).
54. WESTERGAARD, P., AMDISEN, A.: Renal side effects of lithium: The importance of the serum lithium-level. *Psychopharmacology* 72, 203-204 (1981).
55. Wissenschaftliche Tabellen Geigy. 8. revidierte und erweiterte Auflage. Ciba Geigy Limited, Basel (1979).
56. Visuelle Analogskalen zur Erfassung von Schlafqualität. Selbstbeurteilungsskala. OTTO, H., OSWALD, I., FICHTE, K., SASTRE, M., *in*: Internationale Skalen für Psychiatrie. Beltz-Verlag (1981).
57. ZERBIN-RÜDIN, E.: Zur Genetik der depressiven Erkrankungen; in Hippus, Selbach: Das depressive Syndrom Urban-Schwarzenberg, München (1969).
58. ZERSSEN, v.D., KOELLER, D.-M.: Klinische Selbstbeurteilungsskalen (KSb-S) aus dem Münchener Psychiatrischen Informationssystem (PSYCHIS München). Die Befindlichkeitsskala — Parallelförmige Bf-S und Bf-S-Manual. Weinheim (1976). *In*: CIPS, Internationale Skalen für Psychiatrie, Beltz-Verlag, 1981.

Danksagung

Dankbar verbunden fühle ich mich dem Initiator der Arbeit, Herrn Prof. Dr. B. Müller-Oerlinghausen, der mich so betreut hat, daß der vielleicht altmodische Begriff eines Doktorvaters für mich voll gerechtfertigt ist.

Bedanken möchte ich mich bei der Laborantin Frau Schwarz und bei den in der Lithium-Katamnese tätigen Krankenschwestern, Frau J. Becker und Frau Mau, die in ihrer freundlichen und zuverlässigen Art viel für die hier vorgelegte Untersuchung beigetragen haben.

Zu besonderem Dank fühle ich mich Herrn Dipl.-Psych. K.P.Kühl verbunden, der mir bei der statistischen Auswertung wertvolle Hilfe geleistet hat.

Mein Dank gilt auch den Freunden und Kollegen, die sich als Versuchspersonen für die in vitro-Untersuchungen zur Verfügung gestellt haben sowie Frau Allrich und Frau Klein, die die Arbeit geschrieben haben.

Lebenslauf

Ich wurde am 8.7.1950 als erster Sohn von Frau Elisabeth Imiela, geborene Graff und Artur Imiela in Berlin-Tempelhof geboren und besuchte von 1957 bis 1961 die St. Marien-Schule, Berlin-Neukölln, dann von 1961 bis 1970 das Canisius-Colleg, Berlin-Tiergarten.

Nach einem Semester Psychologie studierte ich 1970 an der Technischen Universität Berlin bis zum Sommersemester 1973 Chemie. In der Zeit vom Wintersemester 1973 bis zum Wintersemester 1979 studierte ich Medizin an der Freien Universität Berlin und bin seit Juli 1979 als Assistenz-Arzt in der Nervenklinik Spandau, Berlin, tätig. Ich habe die Absicht, Arzt für Neurologie und Psychiatrie zu werden.

7. Anhang

Herrn
Dr. med. Michael Imela
Nervenklinik Spandau
Griesinger Str. 27-33

1000 Berlin 20

17. Dezember 1980 - 2/p

Sehr geehrter Herr Dr. Imela!

Wir danken Ihnen sehr, daß Sie unserem Herrn J. Hoffmann, anläßlich des kürzlich erfolgten Besuches, Gelegenheit gegeben haben, über den aktuellen Stand der klinischen Erfahrungen mit LITHIUM-ASPARTAT zu berichten.

Umfangreiche Untersuchungen mit radioaktiv vollmarkiertem Kalium-Magnesium-aspartat im Vergleich mit Kalium-Magnesiumchlorid haben den gesicherten Beweis erbracht, daß die Asparaginsäure nicht nur den transmembranen Influx von Kalium und Magnesium um das 5- bzw. 20fache, gegenüber den korrespondierenden Chloriden beschleunigt, sondern auch in der Lage ist, diese Kationen auch dann im Intrazellulärraum zu fixieren, wenn die Zellmembran für Kalium-Magnesiumchlorid im Übermaß durchlässig ist. Von diesem Sachverhalt ausgehend kann postuliert werden, daß LITHIUM-ASPARTAT die gleichen pharmakokinetischen Eigenschaften besitzt. Dies ist nach den Untersuchungen von L. Demisch et al. "Zur Verbesserung der Lithiumprophylaxe endogen phasischer Psychosen" in der Tat der Fall.

Damit kann gut erklärt werden, warum mit LITHIUM-ASPARTAT mit einem relativ niedrigen Lithium-Serumspiegel von 0,3 - 0,6 mmol/l sehr befriedigende therapeutische und prophylaktische Resultate erzielt werden können.

Diese niedrige Lithium-Serumkonzentration bedingt eine deutliche Verminderung Lithium-spezifischer Nebenerscheinungen: besonders auffallend ist die erheblich reduzierte Tremor-Rate. LITHIUM-ASPARTAT wird in der Regel auch bei den Patienten gut vertragen, die andere Lithium-Präparationen wegen unerwünschter Nebenerscheinungen, insbesondere bei ausgeprägtem Tremor, absetzen müssen.

Wir grüßen Sie, sehr geehrter Herr Dr. Imela freundlich und mit dem Ausdruck unserer

vorzüglichen Hochachtung

Dr. Franz Köhler Chemie

Muster separat

Abb. 19

Korrespondenz mit Fa. Dr. Franz Köhler Chemie GmbH.

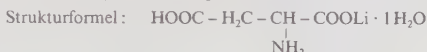
LITHIUM-ASPARTAT

Zusammensetzung:

1 Dragee enthält 500 mg Lithium-aspartat
entsprechend 22 mg Lithium = 3,2 mmol Li^{+} .

Eigenschaften:

1. Chemische und physikalische Eigenschaften:



Summenformel: $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4\text{NLi} \cdot \text{H}_2\text{O}$
Mol. Gew. : 156,94

1 g Lithium-aspartat = 44,2 mg Li = 6,367 mmol Li^{+} .

Die schneeweiße, gut kristallisierende Substanz ist in Wasser leicht löslich. Die wäßrige Lösung läßt sich bei 120°C unter Druck während 20 Minuten ohne Zersetzungerscheinungen sterilisieren. Der Wirkstoff ist primär fast geschmacklos, doch läßt sich bei wiederholtem aufeinanderfolgendem Kontakt mit den Geschmacksnerven eine leicht basische Geschmacksnuance registrieren.

Die Substanz ist unter normalen Bedingungen unbegrenzt haltbar und gegen konzentrierte Laugen, Säuren sowie oxidativen Agenzien unbeständig.

Rf-Wert = 0,61 auf Kieselgel-G bei Schichtdicke von 200 μ
und Äthanol-Wasser 1 : 1 als Laufmittel.

2. Toxikologische Eigenschaften:

a) Akute Toxizität:

LD_{50} = 0,40 g/kg Maus i.p.
 LD_{50} = 1,65 g/kg Maus i.p.
 LD_{100} = 2,00 g/kg Maus i.p.

Der Dosiswirkungsparameter zeigt den normalen Verlauf einer integrierten Gauss'schen Fehlerkurve.

Die **tägliche orale Zufuhr von 400 mg Lithium-aspartat bei Ratten** mit einem Gewicht von 272 ± 10 g führt

nach 3 Tagen bei 20%
nach 10 Tagen bei 60%
nach 14 Tagen bei 90%

zum Tode. Aus der Regressionslinie dieses Befundes geht hervor, daß Lithium-aspartat weit weniger toxisch ist als Lithiumchlorid, bei dem unter einer **täglichen Dosis von 50 mg oral** innerhalb von 5 Tagen alle Versuchstiere ad exitum kommen.

b) Chronische Toxizität:

Im chronischen Dauerversuch wird festgestellt, daß die tägliche orale Applikation von 50 mg Lithium-aspartat pro Ratte mit einem Startgewicht von 200 ± 10 g weder die Gewichtsentwicklung noch die Organe toxisch beeinflusst. Nach 6 Monaten sind die Versuchstiere signifikant schwerer als die Kontrolltiere. Die histologischen Untersuchungen von Herzmuskel, Leber, Milz, Niere und Gehirn von Tieren, die während 6 Monate täglich 50 mg Lithium-aspartat oral erhalten haben, sind ohne Befunde: Alle geprüften Rattenorgane zeigen völlig normale Strukturen.

Abb. 20

Wissenschaftliches Prospekt für Lithium-Aspartat.

3. Physiologische und kinetische Eigenschaften:

K. RING hat am Beispiel der radioaktiv vollmarkierten ^{42}K - ^{14}C - und ^{28}Mg - ^{14}C -aspartate gezeigt, daß der Asparaginsäure die von uns postulierten Transmitter, bzw. Carriereigenschaften zukommen. Der transmembrane Influx dieser Kationen erfolgt in einem streng stöchiometrischen, äquivalenten Verhältnis, wobei das quantitative Ausmaß des Transportes das der korrespondierenden Chloride vergleichsweise hoch signifikant übertrifft: Kalium-aspartat wird rund 5 mal, Magnesium-aspartat rund 20 mal schneller transmembran in die Zelle eingeschleust als die betreffenden Chloride.

Ob Lithium-aspartat den gleichen Mechanismen unterliegt ist noch nicht ermittelt, doch muß erwartet werden, daß im Hinblick auf die exzeptionell hohe Affinität der Asparaginsäure zum Intrazellulärraum das Anion ähnliche Symporterfunktionen auf Lithium ausübt, wie dies bei Kalium und Magnesium der Fall ist. Es ist möglich, daß Lithium-aspartat in der Zellmembran fixiert wird und von hier aus einen prolongierten Effekt auf die Verschiebung des Kalium-Natrium-Gleichgewichtes, auf die Magnesium- und Calcium-Balance sowie auf die Transmittersysteme, denen die Asparaginsäure als funktionelles Element angehört, ausübt. (Vergleiche damit die Untersuchungen von H. KLUGE et al. und die Zusammenfassung von D. SAMUEL et al.) Daß Lithium-aspartat zu den Erythrozyten, sowie zu Hirn und Leber eine höhere Affinität hat als Lithiumchlorid, geht aus den quantitativen Vergleichsuntersuchungen von L. DEMISCH, P. GEBHART und H. J. BOCHNIK hervor. Nach täglicher Applikation der genannten Wirkstoffe werden im Hirn der Tiere nach 3-6 Tagen mehr als doppelt so hohe Lithiumspiegel bei Lithium-aspartat im Vergleich zu Lithiumchlorid ermittelt. Während der Kulminationspunkt des Lithium-Serumspiegels nach oraler Applikation des Aspartates dem nach Lithiumazetat, -sulfat oder -carbonat gleicht, unterscheidet sich die Lithiumausscheidung bei Lithium-aspartat von anderen Lithiumsalzen: Das Aspartat wird signifikant langsamer eliminiert, wie kinetische Untersuchungen von U. CONSRUCH, M. ORTH und R. DEGKWITZ gezeigt haben. Diesem Verhalten von Lithium-aspartat geht eine Fixierung des Wirkstoffes in der Zelle voraus, auch daran erkennbar, daß Lithium nach oraler Applikation als Aspartat im Plasma erst 4 Stunden post appl. eine Konzentration erreicht, die etwa ein Drittel derjenigen nach Lithiumazetat beträgt. Diese Eigenschaften haben auch L. DEMISCH, P. GEBHART und H. J. BOCHNIK tierexperimentell bestätigt, insofern, als die Lithium-Konzentration im Hirn und in den Erythrozyten der Tiere nach Injektion von Lithium-aspartat erst nach 12 Stunden das Maximum erreicht, während nach Lithiumchlorid schon nach 6 Stunden die maximale Konzentration eingestellt ist.

Diese Eigenschaft von Lithium-aspartat bestimmt, daß zur Erzielung der gewünschten therapeutischen Wirkung der Lithium-Serumspiegel erheblich niedriger gehalten werden kann, daß der Wirkungseintritt rascher erfolgt und die Verträglichkeit verbessert ist: Unter Lithium-aspartat tritt nach bisherigen klinischen Beobachtungen ein Tremor nicht auf.

Indikationen:

Lithium-aspartat ist angezeigt zur Therapie von manischen und hypomanischen Zuständen, zur Prophylaxe von manisch depressiven Beschwerden und endogenen Depressionen, sowie zur Vorbeugung manischer oder depressiver Rückfallphasen.

Kontraindikationen und Risiken:

Die Behandlung mit Lithium-aspartat soll unterbleiben bei Herz- und Kreislauf-erkrankungen, bei Nierenparenchymschäden, bei Störungen des Elektrolythaushaltes und bei Erkrankungen, die eine kochsalzarme Diät erfordern. Wenngleich nach H. FRIES und nach M. SCHOU et al. unter der Lithiumtherapie teratogene

Noxen nicht vorkommen, nach L. F. JARVIK et al. auch Chromosomenaberrationen oder -alterationen nach Lithiumbehandlung nicht feststellbar sind, empfehlen wir Lithium-aspartat während der Schwangerschaft nur nach strenger Indikationsstellung zu verordnen, oder ganz abzusetzen.

Dosierung und Anwendung:

Unter Beachtung der individuellen Streuung der Ansprechbarkeit auf Lithium-aspartat, abhängig von Erkrankungsphase und -form, ist bei Erwachsenen die Dosis von 4-6 Dragees auf 2-3 Einnahmen pro Tag aufzuteilen.

Zur Therapie akuter Manien ist ein Lithium-Serumspiegel von 0,4-0,7 mmol Li^{+}/l einzustellen, zur Prophylaxe von endogenen Depressionen ist in der Regel ein Serumspiegel von 0,3-0,5 mmol Li^{+}/l ausreichend wirksam. Die durchschnittliche Entlassungs- und Dauerbehandlungsdosis liegt bei 3-4 Dragees Lithium-aspartat täglich.

Es ist darauf zu achten, daß die magensaftresistenten Dragees nicht zerkaut oder gelutscht, sondern ganz geschluckt werden.

Verträglichkeit und Nebenwirkungen:

Bei einem Lithium-Serumspiegel von 0,4-0,5 mmol/l kann es bei übersensiblen Patienten zu gastrointestinalen Störungen in Form von Übelkeit oder kurzfristigen Durchfällen, sowie zu Müdigkeitssymptomen kommen. Bei einem Serumspiegel über 0,5 mmol Li^{+}/l kann vereinzelt über Kopf- und Nackendruck geklagt werden. Lithium-aspartat wird weit überwiegend ohne Begleiterscheinungen vertragen. Ein Tremor tritt nicht auf.

Kontrollen:

Das Einstellen der optimalen Lithium-aspartat-Dosis soll unter wöchentlicher Bestimmung des Lithiumserumspiegels vorgenommen werden. Nach Entlassung des Patienten aus stationärer Behandlung genügen Kontrollen des Lithiumspiegels in Abständen von 2-3 Monaten. Der Patient ist dahingehend zu informieren, daß der Arzt sofort aufzusuchen oder zu benachrichtigen ist, wenn trotz striktem Einhalten der verordneten therapeutischen oder prophylaktischen Lithium-aspartat-Dosis die beschriebenen Nebenwirkungen oder andere Seiteneffekte in verstärktem Maße auftreten.

Handelsformen:

Originalpackung mit 120 Dragees

Anstaltspackung mit 600 Dragees (5 x 120).

Literatur:

- Consbruch, U., M. Orth, R. Degkwitz: Zur klinischen Anwendung von Lithium-aspartat; *Arzneim. Forsch.*, **24** (1974), 1077.
- Demisch, L., P. Gebhart, H.J. Bochnik: Zur Verbesserung der Lithiumprophylaxe endogen phasischer Psychosen; *Arzneim. Forsch.*, **28** (1978), 1517.
- Fries, H.: Lithium in pregnancy; *Lancet*, 1970/I, 1233.
- Jarvik, L. F., H. Bleiweiss, T. Kato, E. Moralisvili: Chromosome examinations in patients on lithium-carbonate. *Arch.gen.Psychiat.* **24** (1971), 166.
- Kluge, H., W. Gröschel, W. Hartmann, W. Zahlten, V. Wiczorek: Adsorption von Lithium- und Kalziumionen an zerebrale Membranfraktionen. *Pharmakopsychiat.*, **7** (1974) 293
- Ring, K. Wechselwirkung von Ionen und Asparaginsäure in der lebenden Zelle; im Druck.
- Samuel, D., Z. Gottesfeld: Lithium, manic-depression, and the chemistry of the brain. *Endeavor*, **32** (1973), 117.
- Schou, M., M. D. Goldfield, M. R. Weinstein, A. Villeneuve: Lithium and Pregnancy. Report from the Register of Lithium Babies; *Brit.Med.J.*, 1973, 135.

Abb. 21
AMP-Bogen — Psychischer Befund.

Angaben zur Person		1	2	3	4	5	6	7	8	9
I-Zahl	00	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	10	1	2	3	4	Klinik	5	6	7	8
	20	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	30	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	40	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	50	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	60	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	70	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	80	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	90	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Geb. Name	00	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	20	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	30	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	40	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	50	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	60	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	70	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	80	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	90	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Geb. Tag	00	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	20	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	30	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	40	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	50	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	60	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	70	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	80	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	90	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Geb. Monat	00	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	20	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	30	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	40	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	50	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	60	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	70	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	80	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	90	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Geb. Jahr	00	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	20	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	30	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	40	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	50	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	60	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	70	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	80	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	90	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Geb. Lfd. Nr. in der Beob.-Periode	00									

früher vertraut	leicht	mittel	schwer	nicht beurteilbar	früher vertraut	leicht	mittel	schwer	nicht beurteilbar
		ausgeprägt					ausgeprägt		
Bewußtseinsstörungen					Bewußtseinsstörungen				
				keine					
							überwiegende Ideen		
							Zwangsgedanken		
							Zwangsimpulse		
							Zwangshandlungen		
							Phobien		
							andere Störungen		
Orientierungsstörungen					Orientierungsstörungen				
				keine					

zeitlich		Wahn		kein
örtlich		Wahnstimmung		
situativ		Wahnwahrnehmung		
über die eigene Person		Wahneinfluss		denken
andere		Wahndynamik		
Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen	keine	systematisierter Wahn		
		Schuldwahn		

☐	Auffassungsstörungen	☐	hypochondrischer Wahn
☐	Konzentrationsstörungen	☐	Verarmungswahn
☐	Merkfähigkeitsstörungen	☐	Größenwahn
☐	Gedächtnisstörungen	☐	Beziehungswahn
☐	Konfabulationen	☐	Beeinträchtigt-Verfolg.-Wahn
☐	andere	☐	Eifersuchtswhn

Formale Denkkstörungen		keine	Sinnestäuschungen		keine
	gehemmt			Illusionen	
	gesperrt			Stimmenhören	
	verlangsamt			andere akust. Halluzinat.	
	eingeengt			optische Halluzinat.	
	umständlich			Körperhall./Körperchilstor.	
	perseverierend			Geruchs- u. Geschmackshall.	
	beschleunigt/Ideenfluchtig			andere Störungen	
	Vorbeireden				

	inkohärenten ¹ Verfahren ²	Ich- und Persönlichkeitsstörungen	keine
Gedankenbrechen ³			
andere		Stör. d. Identität ⁴	
Überwertige Ideen, Zwänge, Phobien	keine	andere Entfremdungsst.	
Hypochondrie (n. wannhaft)		Autismus	
		Gedankenausbreitung	

Psychiatrie – Psychischer Befund

Psych.					3				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Datum	10	20	30	Tag			Okt.	Nov.	Dez.
der	Jan.	Feb.	März	April	Monat	May	Juni	Juli	Aug.
Unter-	1967	68	69	70	Jahr	71	72	73	74
suchung	0	1	2	3		5	6	7	8
	00	10	20	30	Unter-	50	60	70	80
	000	000	000	000	sucher	000	000	000	000
Nur ausfüllen b. Beg. e. Beob.-Periode:					partielle Begabungsängel				
Intelligenzstörung (geschätzt)					n.beurt	keine	fraglich	leicht	schwer
					<5	8-15	16-50	>50	
manifest seit					n.beurt				

typisch verwandte	leicht missverständlich	neutral missverständlich	schwierig missverständlich	schwer missverständlich	typisch verwandte	leicht missverständlich	neutral missverständlich	schwierig missverständlich	schwer missverständlich
Gedankenzeug					antriebsgesteuert				
Gedankenineingebung					motorisch unruhig				
sonst Fremdbestimmung erleben					Paraknesen/Symptomen				
andere					negativistisch				
					maniert				
Verstimmungen, Gefühlsstörungen				keine	Sprachfehler/Neologismen				
ratlos					logorhoisch				
gefühlverarmt/affektarm					andere Störungen				

Gefühl d. Gefühllosigkeit	Verlaufsbesonderheiten
Störung d. Vitalgefühle	abends besser
deprimiert/traurig	morgens besser
hoffnungslos/verzweifelt	nächtl. Exazerbationen
ängstlich	andere Verlaufsbesond.
gehoben/euphorisch	
mürrisch gereizt/euphorisch	Störungen des Trieb-
	u. Sozialverhaltens.
	Diagnosedifferential

misbräuchlich/reindegelbig	Freigebeordnung(en)
gepannt	Kontakt vermindert
innerlich unruhig	Kontakt vermehrt
klagsam/jammerig	Krankheitsgefühl
läppisch	Mangel a. Krankheitsgefühl
ekstatisch-verzückt	Mangel a. Krankheitsgefühl
Insuffizienzgefühl	Ablehnung d. Behandlung
geistig. Selbstwertgefühl	Suicidtendenzen
Schuldgefühl	Suicidhandlungen
Vermunsungsgefühl	Selbstbesetzungsbedenken
ambivalent	Aggressionstendenzen
affektiv inadäquat	Aggressionshandlungen
affektabil	Sexualität gesteigert
affektinkontinent	Sexualität vermindert
affektstarr	sex. Triebabwichungen
andere Störungen	Nahrungsablehnung

Psychomotorische Störungen	keine
antriebsarm	
antriebsgehemmt	
stuporös	
mutistisch	
lebt nicht selbständig	
unselbst in Körperpflege	
läßt unter sich	
Beschäftigung erschwert	
bettlägerig	
andere Störungen	

AMP-Bogen — Somatischer Befund.

AMP-Bogen — Somatischer Befund.

Psychiatrie - Somatischer Befund

Neurologische Symptome

fraglich vorhanden	leicht	initial ausgeprägt	schwer	nicht beurteilbar	seltener gleich	betont rechts	links	einseitig rechts	links
-----------------------	--------	-----------------------	--------	----------------------	--------------------	------------------	-------	---------------------	-------

Muskeltonus erhöht	Muskeltonus erhöht
Muskeltonus erniedrigt	Muskeltonus erniedrigt

feinschlägiger Tremor	feinschlägiger Tremor
mittel- u. grobschläg. Tremor	mittel- u. grobschläg. Tremor

Nystagmus	Nystagmus
paroxysmale Dyskinesen	paroxysmale Dyskinesen

"persistierende" Hyperkin.	"persistierende" Hyperkin.
Hypokinese	Hypokinese

Parsen	Parsen
Pyramidenbahnzeichen	Pyramidenbahnzeichen

Ataxia	Ataxia
and neurolog. Symptom	and neurolog. Symptom

☐ Akathisia ☐
☐ Primitiv-Reflexe ☐

Eingehende neurologische Untersuchung durchgeführt ☒ ja ☐ nein

Cerebrale Krampfanfälle seit letzter Untersuchung ☒ ja ☐ nein

fraglich C100	ja C100	nein C100	general. C100	sek. gen. C100	partiell C100
------------------	------------	--------------	------------------	-------------------	------------------

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 Initialen des Patienten _____																							
Ausfuhrdatum: Tag			Monat			Jahr			Stunde (Uhrzeit)			Rater-Nr			Formblatt-Nr			Kartennummer			Unterschrift des Untersuchers _____		
24 25			26 27			28 29			30 31			32			33 34			35					

Abb. 23

Befindlichkeitsfragebogen nach von ZERSEN.

Bf-S

Anleitung

Im folgenden finden Sie eine Reihe von Eigenschaftspaaren. Bitte entscheiden Sie — ohne lange zu überlegen — welche der beiden Eigenschaften Ihrem augenblicklichen Zustand am ehesten entspricht. Machen Sie in das Kästchen hinter der eher zutreffenden Eigenschaft ein Kreuz. Nur wenn Sie sich gar nicht entscheiden können, machen Sie ein Kreuz in das Kästchen „weder — noch“. Lassen Sie keine Zeile aus!

Bitte, hier anfangen (1. — 14.)												hier fortsetzen (15. — 28.)																																																																																																																															
Ich fühle mich jetzt:												Ich fühle mich jetzt:																																																																																																																															
eher				eher				weder — noch				eher				eher				weder — noch																																																																																																																							
1. frisch	☐				2. teilnahmslos	☐				3. froh	☐				4. erfolgreich	☐				5. gereizt	☐				6. entschlußlos	☐				7. lustig	☐				8. gutgelaunt	☐				9. appetitlos	☐				10. gesellig	☐				11. minderwertig	☐				12. entspannt	☐				13. glücklich	☐				14. scheu	☐				15. sundig	☐				16. sicher	☐				17. verlassen	☐				18. ausgewogen	☐				19. selbstsicher	☐				20. elend	☐				21. beweglich	☐				22. müde	☐				23. zögernd	☐				24. ruhig	☐				25. schwunglos	☐				26. nutzlos	☐				27. schwerfällig	☐				28. überlegen	☐			

Bitte prüfen Sie, ob Sie alle Punkte beantwortet haben!

Score Bf

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

Initialen des Patienten

Ausstufdatum Tag		Monat		Jahr		Stunde (Uhrzeit)	
24	25	26	27	28	29	30	31

Rater- Nr.	Formblatt- Nr.	Karten- nummer
32	33 34	35

Unterschrift des Untersuchers

Bf-S'

Anleitung
Im folgenden finden Sie eine Reihe von Eigenschaftspaaren. Bitte entscheiden Sie – ohne lange zu überlegen – welche der beiden Eigenschaften Ihrem augenblicklichen Zustand am ehesten entspricht. Machen Sie in das Kästchen hinter der **eher zutreffenden** Eigenschaft ein Kreuz. Nur wenn Sie sich gar nicht entscheiden können, machen Sie ein Kreuz in das Kästchen „weder – noch“. Lassen Sie keine Zeile aus!

Bitte, hier anfangen (1.–14.)

hier fortsetzen (15.–28.)

Ich fühle mich jetzt:

Ich fühle mich jetzt:

eher			eher			weder - noch					
1. aufgeschlossen	☐	gehemmt	☐			15. lebensmüde	☐	lebenslustig	☐		
2. guter Dinge	☐	trübsinnig	☐			16. gut	☐	böse	☐		
3. antriebslos	☐	betriebsam	☐			17. fröhlich	☐	traurig	☐		
4. anfällig	☐	robust	☐			18. geliebt	☐	ungeliebt	☐		
5. zielstrebig	☐	ziellos	☐			19. träge	☐	aktiv	☐		
6. ernst	☐	heiter	☐			20. verschlossen	☐	zugewandt	☐		
7. einfallsarm	☐	einfallsreich	☐			21. lebendig	☐	leiblos	☐		
8. empfindlich	☐	unempfindlich	☐			22. temperamentvoll	☐	lahm	☐		
9. pessimistisch	☐	optimistisch	☐			23. aufmerksam	☐	zerstreut	☐		
10. sorglos	☐	grüblerisch	☐			24. verzweifelt	☐	hoffnungs- voll	☐		
11. zerschlagen	☐	munter	☐			25. zufrieden	☐	unzufrieden	☐		
12. liebesfähig	☐	liebesunfähig	☐			26. ängstlich	☐	draufge- rissch	☐		
13. schuldig	☐	unschuldig	☐			27. kraftvoll	☐	kraftlos	☐		
14. erschöpft	☐	erholt	☐			28. ausgeglichen	☐	rastlos	☐		

Bitte prüfen Sie, ob Sie alle Punkte beantwortet haben!

Score Bf' Score Bf + Bf'

				2
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	---

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

Initialen des Patienten

Ausfülldatum

Tag

24 26

Monat

26 27

Jahr

28 29

Stunde

(Uhrz.)

30 31

Unterschrift des Untersuchers

Abb. 24

Für die Belange der Untersuchung modifiziert nach VIS-A-Fragebogen.

Anleitung:

Bitte abends vor dem Schlafengehen ausfüllen!

Wie haben Sie sich heute tagsüber gefühlt?

Bitte kennzeichnen Sie Ihre Einschätzung durch einen senkrechten Strich auf den Linien (—|—). Je weiter Sie den Strich nach rechts setzen, um so mehr trifft die rechte Eigenschaft zu, je weiter Sie den Strich nach links setzen, um so mehr trifft die linke Eigenschaft zu. Wenn Sie sich so wie immer fühlen, machen Sie einen Strich in der Mitte.

1. Wie wohl fühlten Sie sich heute?

unbeschreiblich
übel | ————— | wie neu geboren

2. Wie energiegeladent fühlten Sie sich heute?

frisch und energiegeladent | ————— | erschrocken müde

3. Wie waren Ihre Bewegungen?

ausgesprochen
Zitterrig | ————— | ruhig und sicher

4. Wie ängstlich fühlten Sie sich heute?

unschütterliche
Gelassenheit | ————— | schreckliche Angst

Hatten Sie heute eine oder mehrere der folgenden Beschwerden?

5. Schwindel

ja ☐
nein ☐

9. Schwächegefühl

ja ☐
nein ☐

6. Kopfschmerzen

ja ☐
nein ☐

10. Benommenheit

ja ☐
nein ☐

7. Übelkeit

ja ☐
nein ☐

11. Unsicherheitsgefühle in den Beinen

ja ☐
nein ☐

8. Sprechstörungen

ja ☐
nein ☐

12. Erbrechen

ja ☐
nein ☐

13. Haben Sie sich tagsüber nochmals niedergelegt? Wie lange?
(Falls nicht, bitte 0 0 0 eintragen)

Minuten

14. Besondere Beobachtungen und Tagesereignisse (bitte notieren):

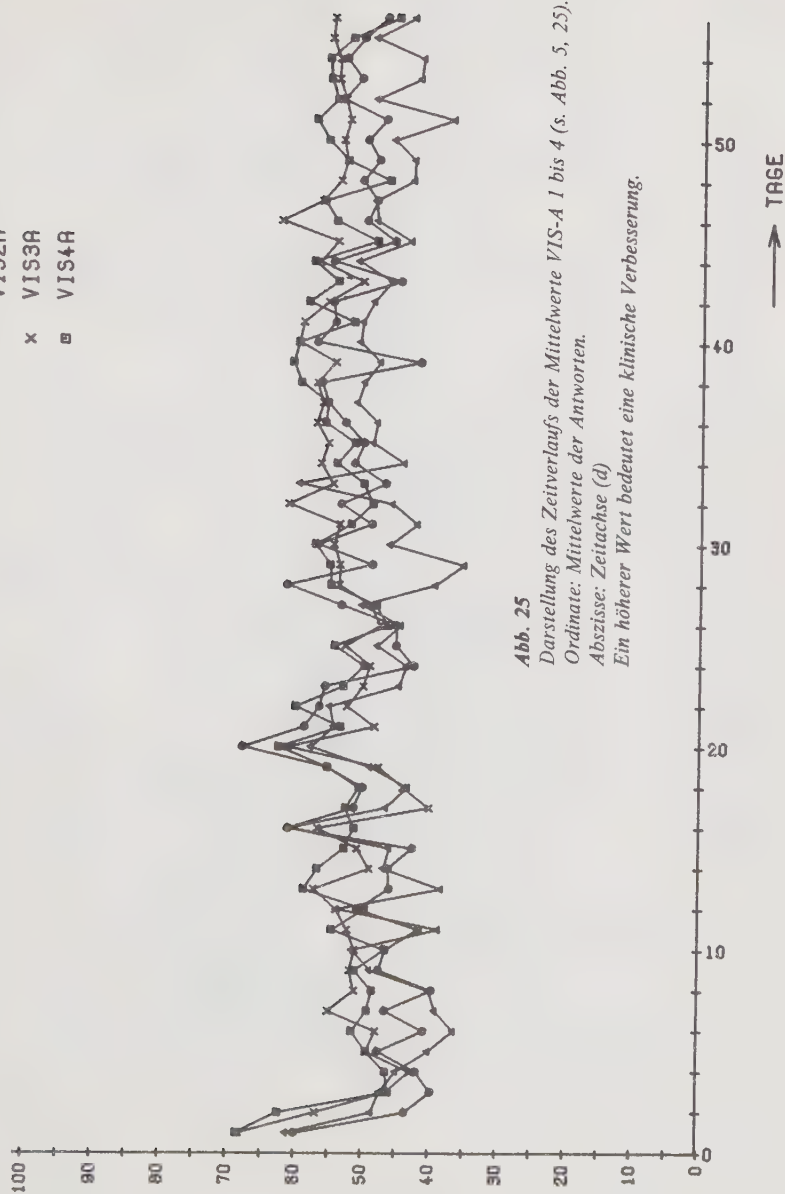


Abb. 25

Darstellung des Zeitverlaufs der Mittelwerte VIS-A 1 bis 4 (s. Abb. 5, 25).
Ordinate: Mittelwerte der Antworten.

Abszisse: Zeitachse (d)

Ein höherer Wert bedeutet eine klinische Verbesserung.

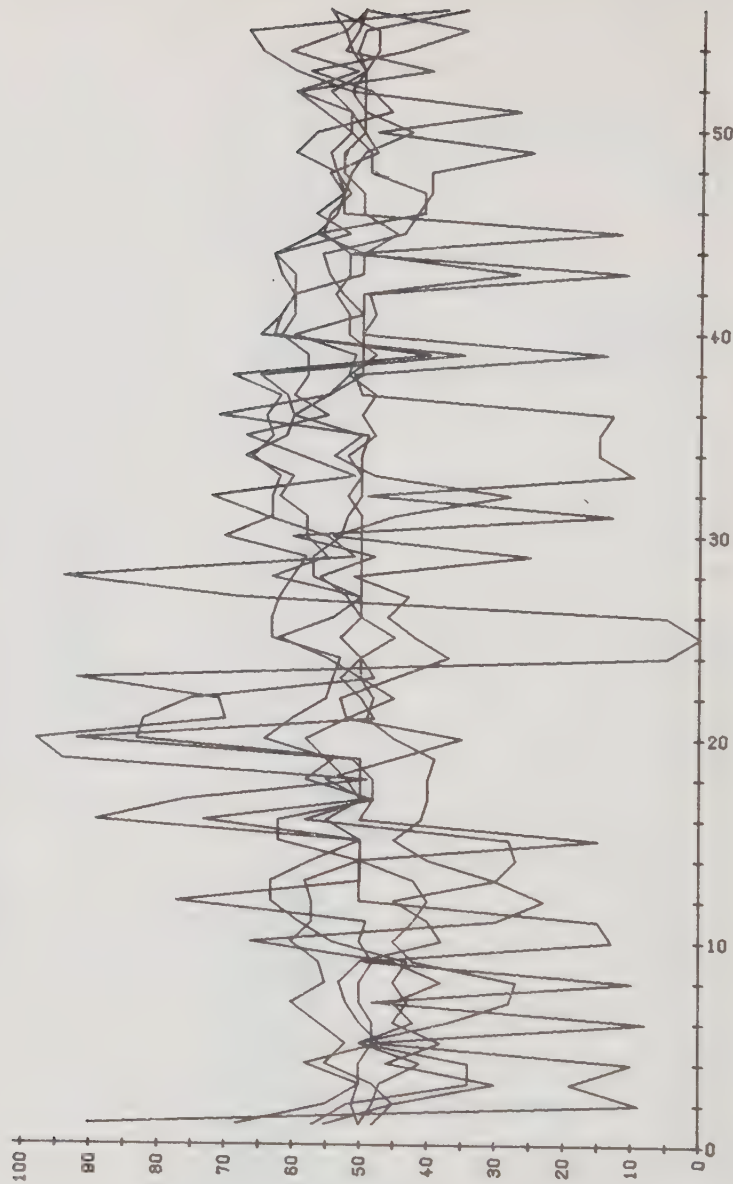
Abb. 26

Darstellung der einzelnen Antworten auf die Frage: Wie wohl fühlen Sie sich heute (VIS-A 1) (s. Abb. 5, 25, Ordinate: die einzelnen Antworten

Abszisse: Zeitachse (d)

Ein höherer Wert bedeutet eine klinische Verbesserung.

WIE NEUGEBOREN

UNBESCHREIBLICH
ÜBEL

FRISCH UND
ENERGIEGELADEN

SCHRECKLICH MUEDE

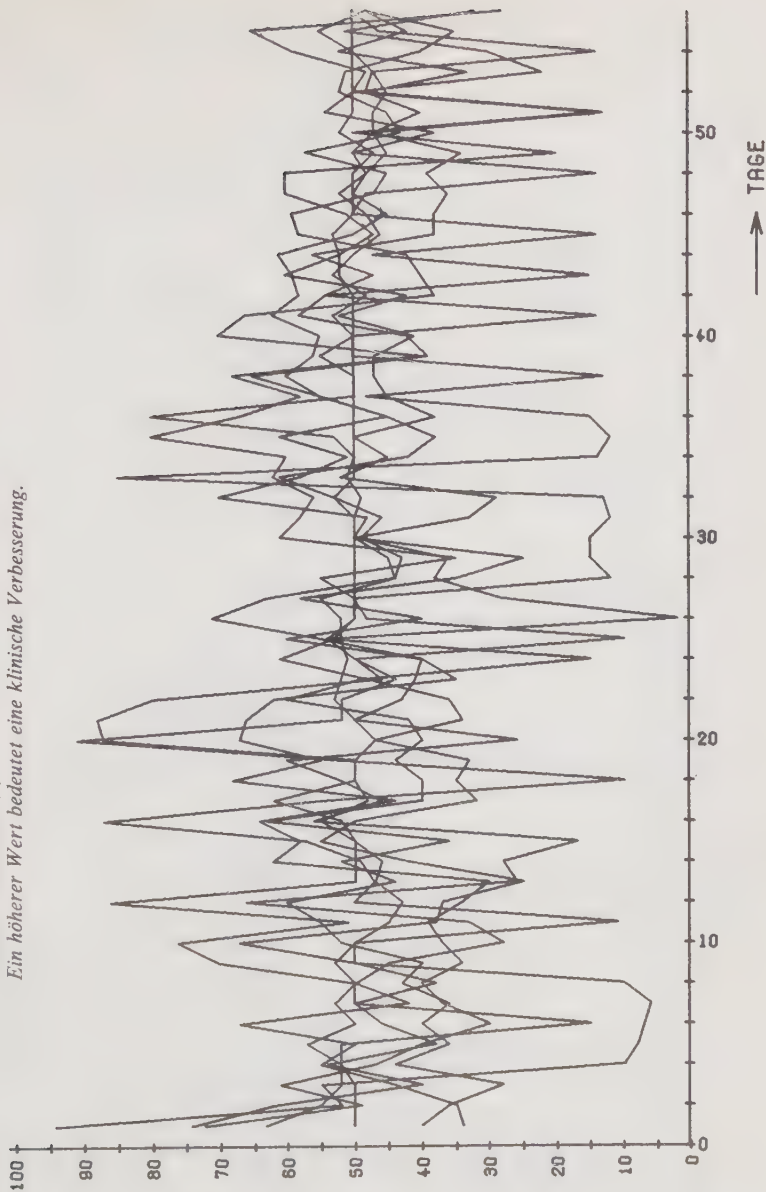


Abb. 27

Darstellung des Zeitverlaufs der einzelnen Antworten auf die Frage: Wie energiegeladen fühlen Sie sich heute? (VIS-A 2) (s. Abb. 5, 25).

Ordinate: die einzelnen Antworten

Abszisse: Zeitachse (d)

Ein höherer Wert bedeutet eine klinische Verbesserung.

Abb. 28

Darstellung der einzelnen Antworten auf die Frage: Wie waren Ihre Bewegungen? (VIS-A 3) (s. Abb. 5, 25)

Ordinate: die jeweiligen Antworten

Abzisse: Zeitachse (d)

Ein höherer Wert bedeutet eine klinische Verbesserung.

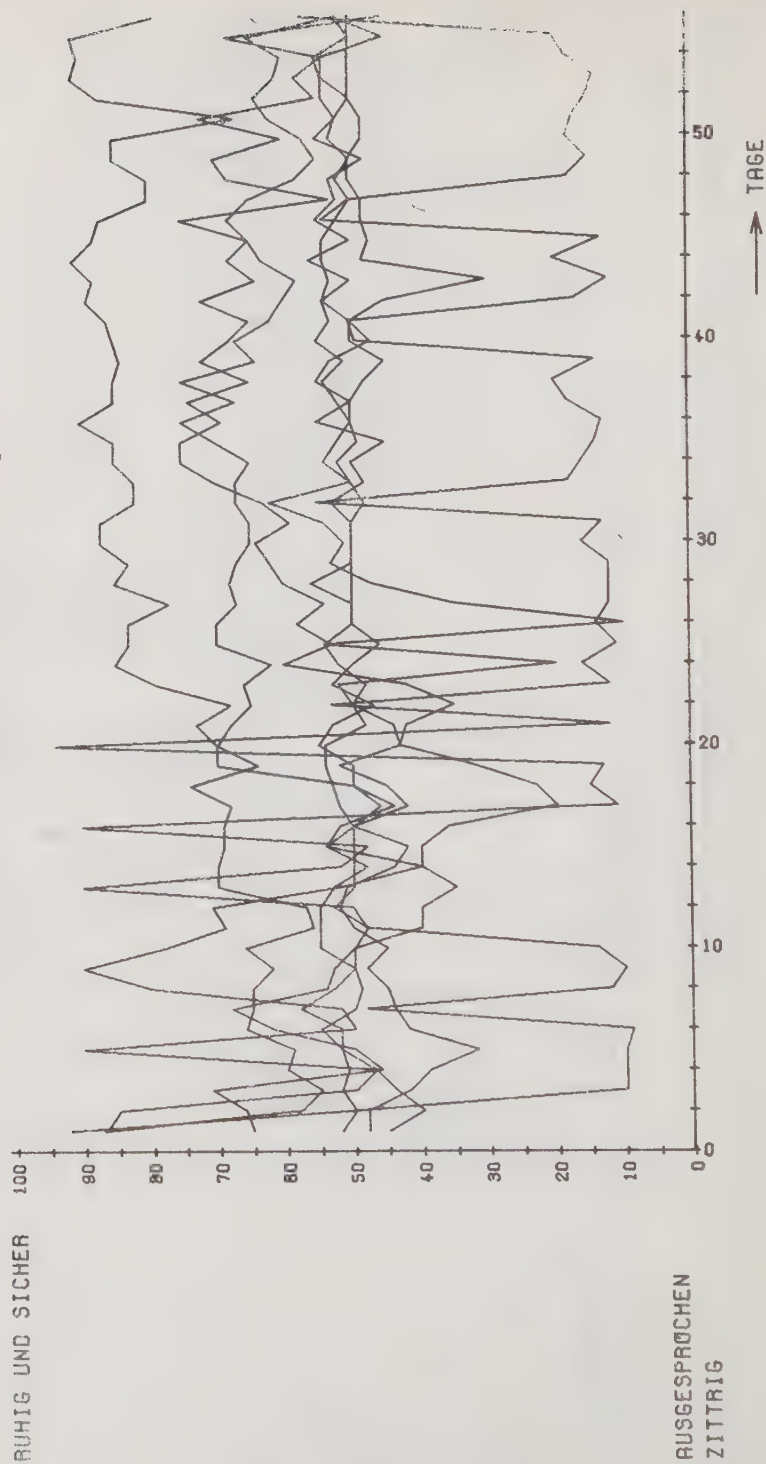


Abb. 29

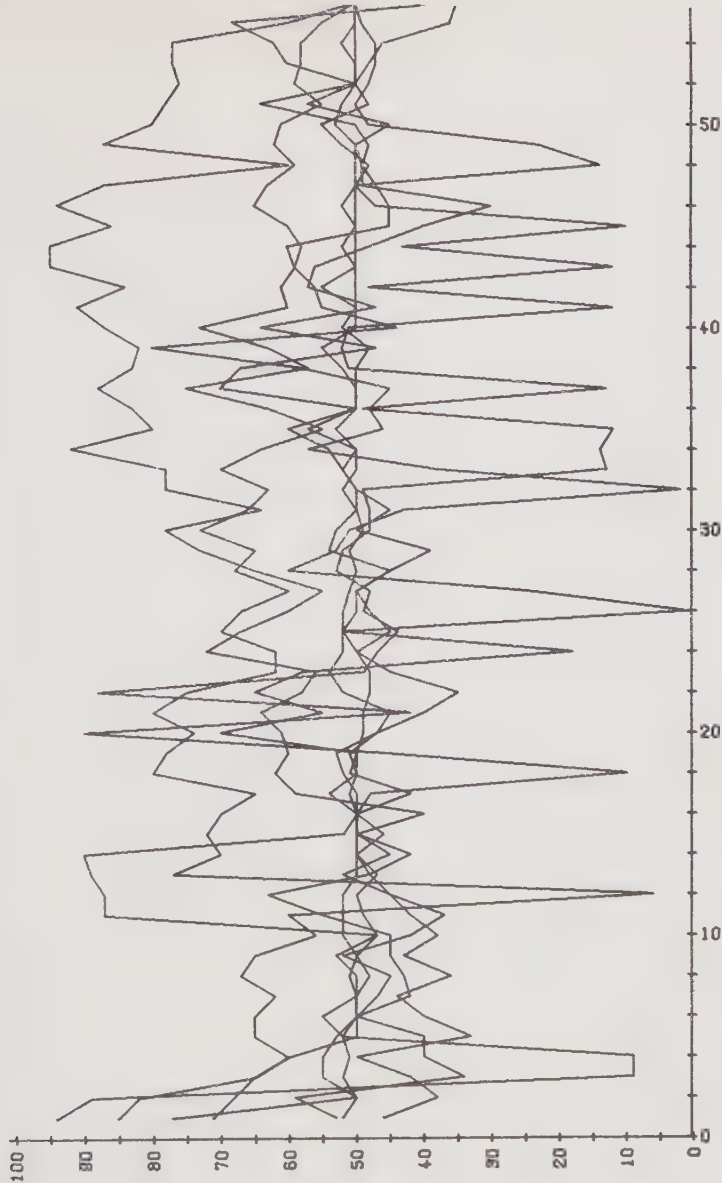
Darstellung der einzelnen Antworten auf die Frage: Wie ängstlich fühlen Sie sich heute? (VIS-A 4) (s. Abb. 5, 25)

Ordinate: die einzelnen Antworten

Abzisse: Zeitachse (d)

Ein höherer Wert bedeutet eine klinische Verbesserung.

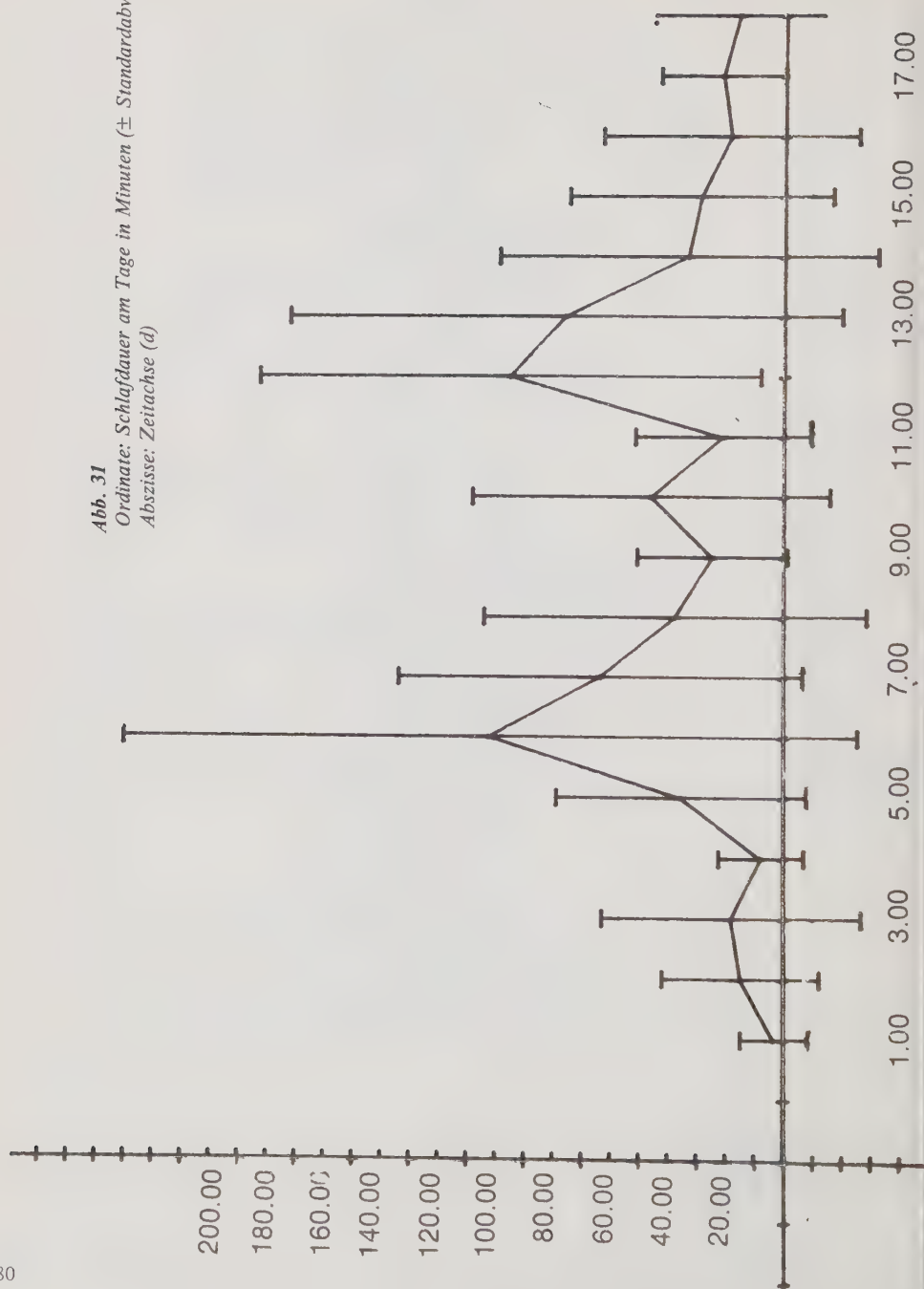
UNERSCHUETTERLICHE
GELASSENHEIT

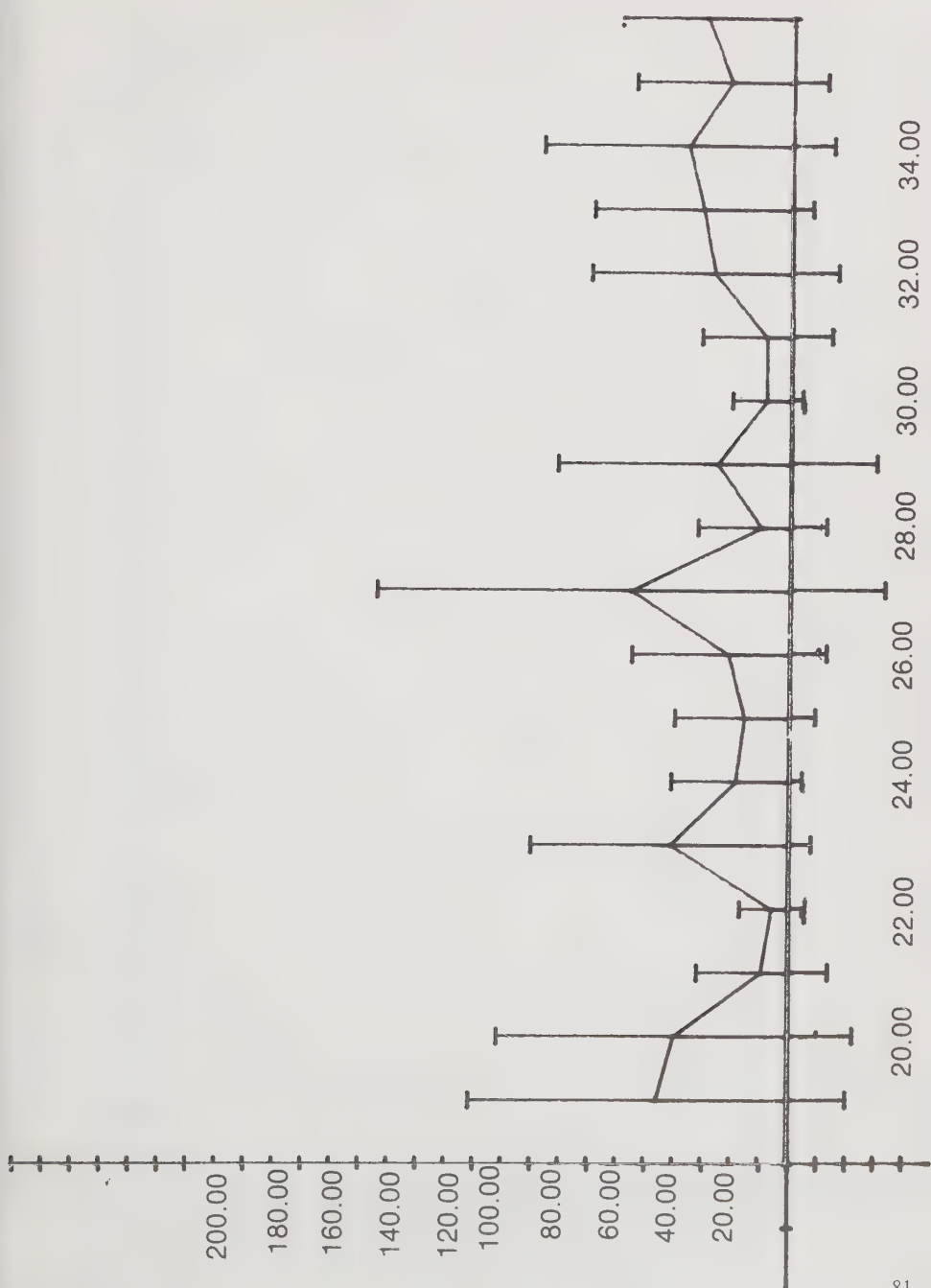


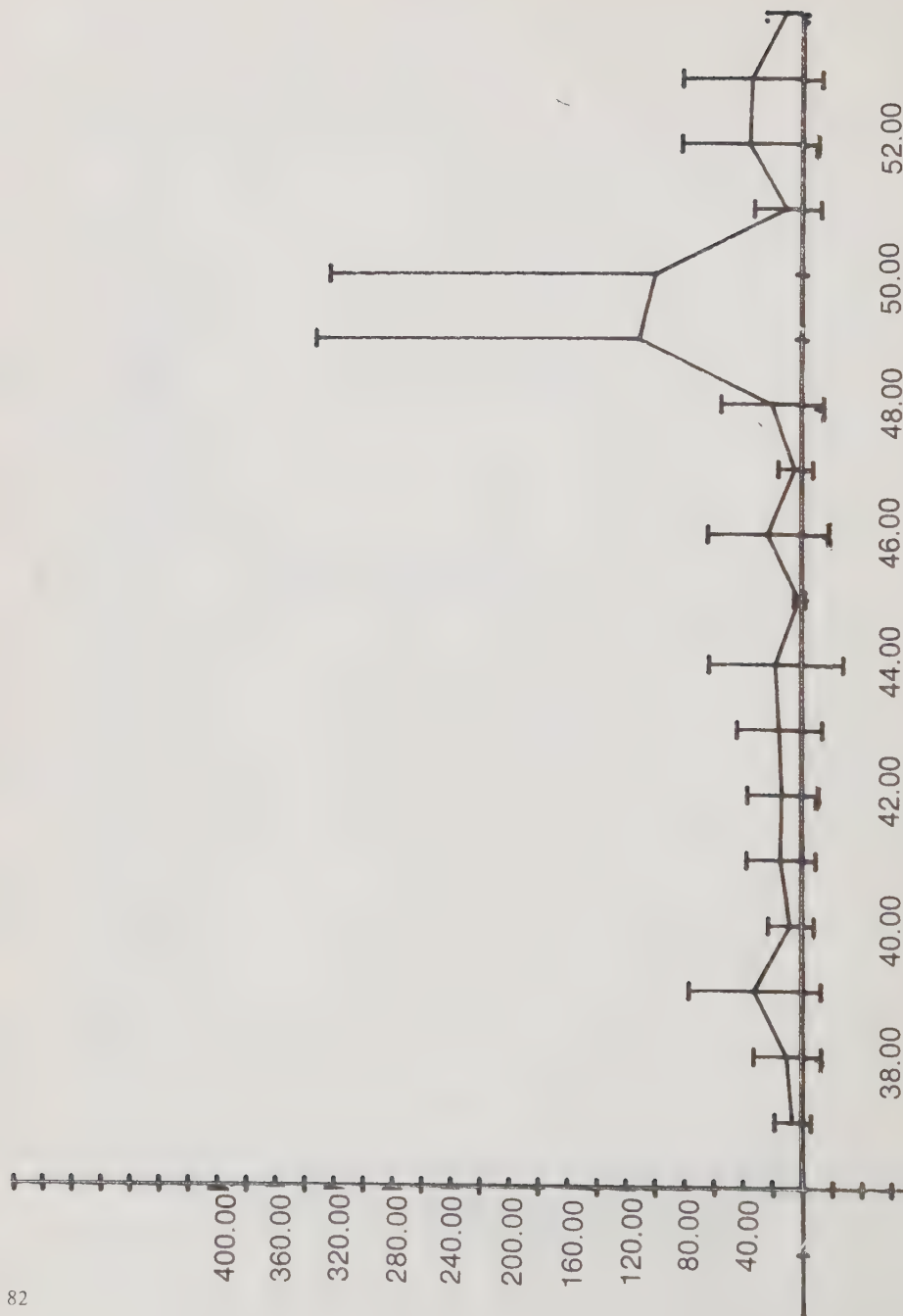
SCHRECKLICHE ANGST

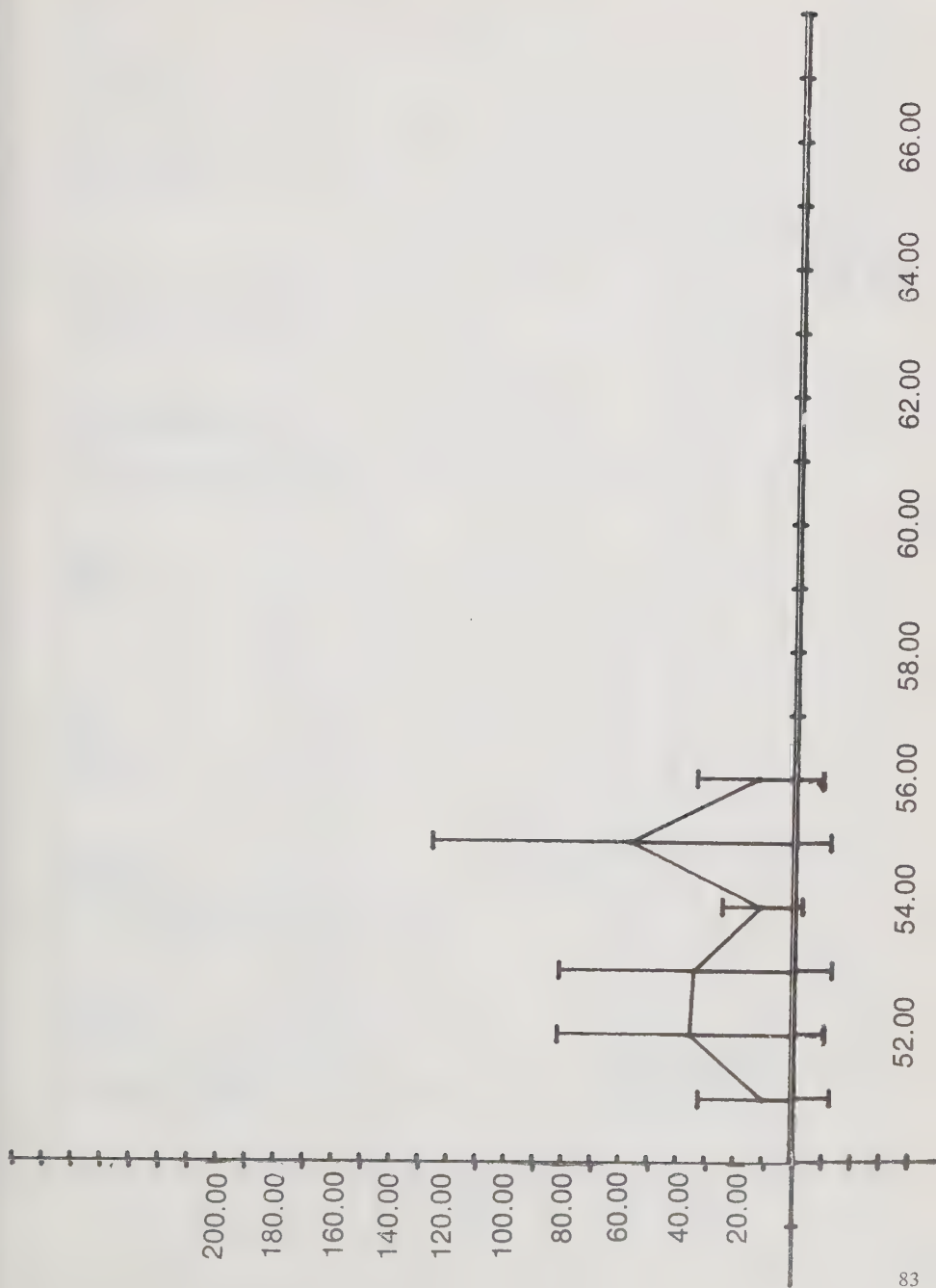
Abb. 31

Ordinate: Schlagdauer am Tage in Minuten ($\pm$ Standardabweichung).
 Abszisse: Zeitachse (d)









 50% Li.-Aspartat
 100% Li.-ASPARTAT
 100% Li.-Sulfat

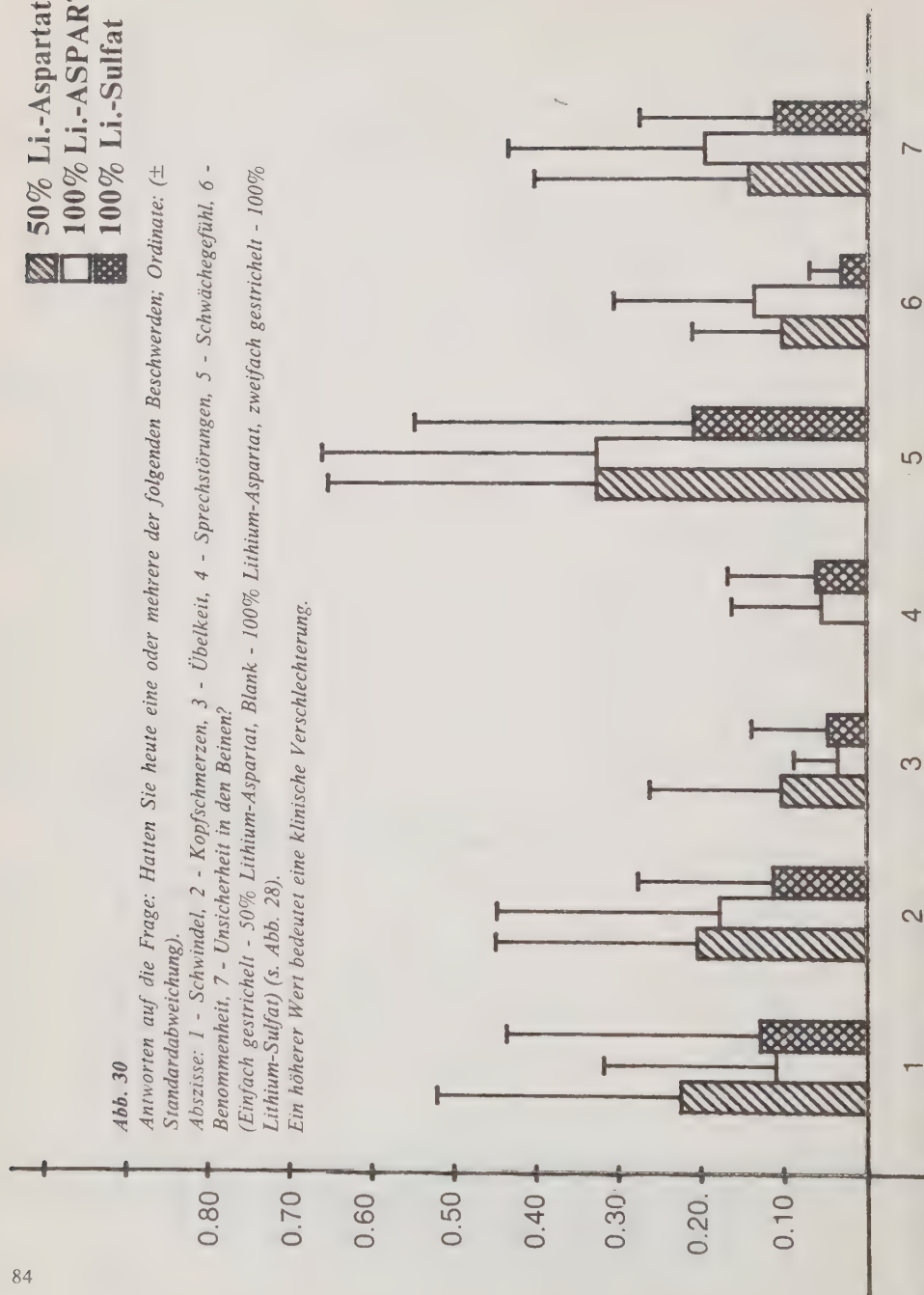
Abb. 30

Antworten auf die Frage: Hatten Sie heute eine oder mehrere der folgenden Beschwerden; Ordinate: ($\pm$ Standardabweichung).

Abszisse: 1 - Schwindel, 2 - Kopfschmerzen, 3 - Übelkeit, 4 - Sprechstörungen, 5 - Schwächegefühl, 6 - Benommenheit, 7 - Unsicherheit in den Beinen?

(Einfach gestrichelt - 50% Lithium-Aspartat, Blank - 100% Lithium-Aspartat, zweifach gestrichelt - 100% Lithium-Sulfat) (s. Abb. 28).

Ein höherer Wert bedeutet eine klinische Verschlechterung.



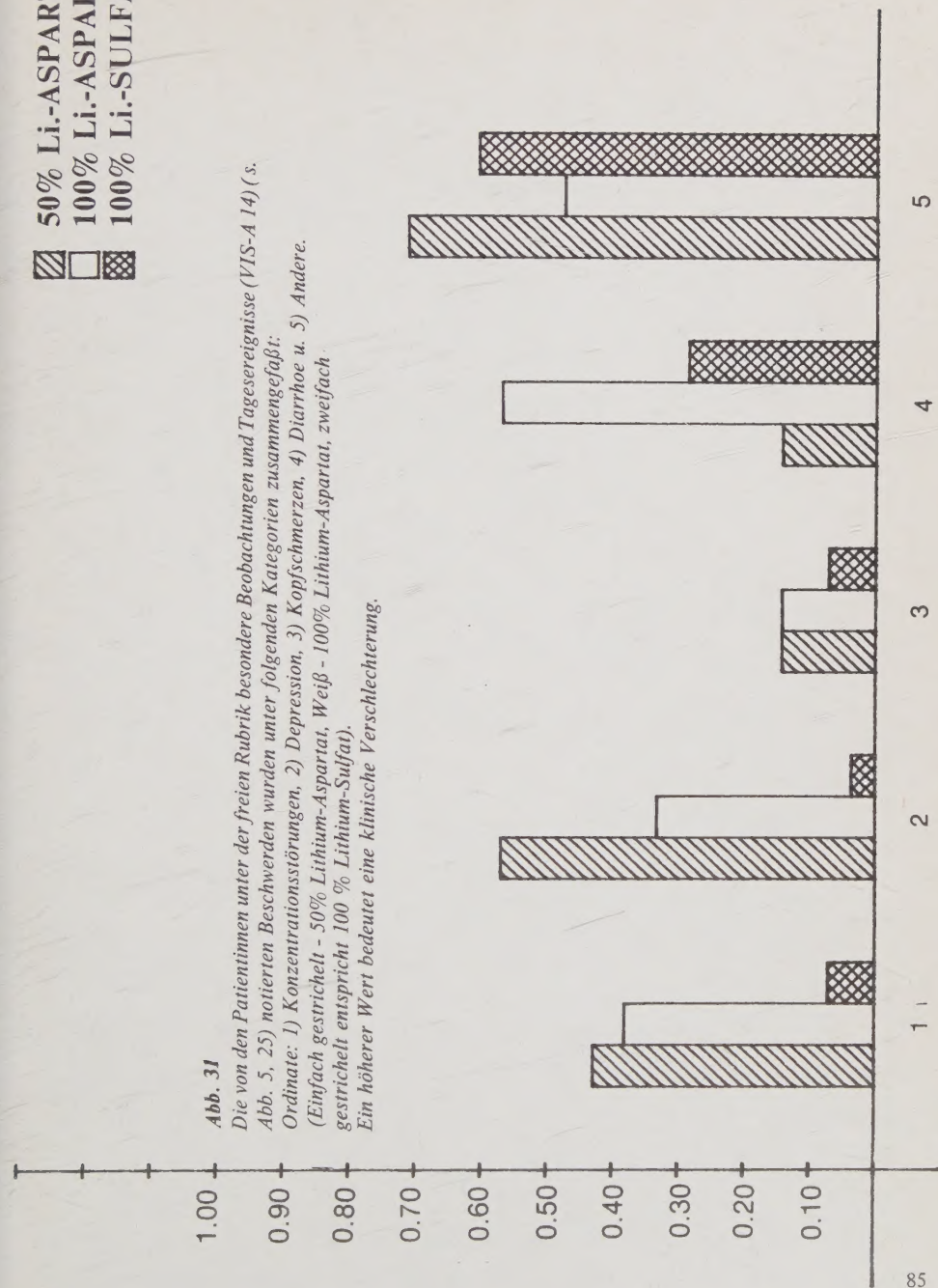


Abb. 31

Die von den Patientinnen unter der freien Rubrik besondere Beobachtungen und Tagesereignisse (VIS-A 14) (s. Abb. 5, 25) notierten Beschwerden wurden unter folgenden Kategorien zusammengefaßt:
 Ordinate: 1) Konzentrationssstörungen, 2) Depression, 3) Kopfschmerzen, 4) Diarrhoe u. 5) Andere.
 (Einfach gestrichelt - 50% Lithium-Aspartat, Weiß - 100% Lithium-Aspartat, zweifach gestrichelt entspricht 100 % Lithium-Sulfat).

Ein höherer Wert bedeutet eine klinische Verschlechterung.

